

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-510322

(P2002-510322A)

(43) 公表日 平成14年4月2日 (2002.4.2)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

キーワード (参考)

C 0 7 D 239/42

C 0 7 D 239/42

Z

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/505

31/506

31/506

31/519

31/519

31/52

31/52

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-507408

(86) (22) 出願日 平成10年7月2日 (1998.7.2)

(85) 翻訳文提出日 平成11年12月28日 (1999.12.28)

(86) 国際出願番号 PCT/US98/13840

(87) 国際公開番号 WO99/01439

(87) 国際公開日 平成11年1月14日 (1999.1.14)

(31) 優先権主張番号 60/051,745

(32) 優先日 平成9年7月3日 (1997.7.3)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 デュボン ファーマシューティカルズ カンパニー

アメリカ合衆国 19805 デラウェア州

ウィルミントン センター ロード 974

チェスナット ラン プラザ

(72) 発明者 コクツツァ, アンソニー, ジェイ.

アメリカ合衆国 19809 デラウェア州

ウィルミントン ライトハウス ロード

306

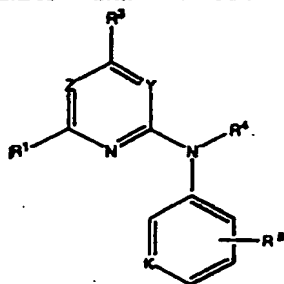
(74) 代理人 弁理士 谷 義一 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤としてのアリールおよびアリールアミノ置換複素環

(57) 【要約】

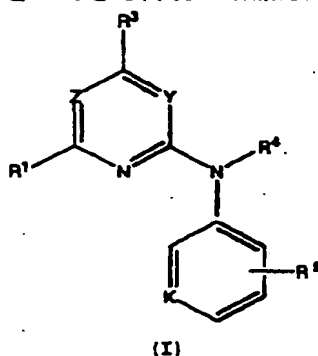
式 (I) で表される副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) 拮抗剤、ならびに精神障害、神経疾患、不安関連疾患、心的外傷後ストレス障害、枕上麻痺および摂食障害における使用、ならびに免疫疾患または心血管疾患または心臓関連疾患および精神病理学的障害やストレスに関連する結腸過敏症の治療における使用。



(I)

## 【特許請求の範囲】

1. 治療上有効な量の式 (I) で表される化合物またはその立体異性体または薬剤学的に許容可能なその塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物もしくはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患もしくは心臓関連疾患、受胎力問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭外傷もしくは脊髄外傷、てんかん、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、または CRF により引き起こされるもしくは促進される障害を含むがこれに限られない、CRF を拮抗することにより治療を行いもしくは促進することができる障害の治療方法であって、



上式で、

Yは、CR<sup>2</sup>またはNであり；

Zは、CHまたはNであり；

Kは、CR<sup>5</sup>またはNであり；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル、クロロ、フルオロ、シアノ、またはトリフルオロメチルであり；

R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって—E—F—となり、この場合、EおよびFは独立してCR<sup>9</sup>およびCR<sup>9a</sup>であり；あるいはR<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって—A=D—となり、この場合、AおよびDはそれぞれ独立してCH、CR<sup>10</sup>またはNであり；ただし

、 $-A=D-$ は、ピラゾール環を形成するような方法で配向した $CH=N-$ または $CR^{10}=N-$ であってはならないが、イミダゾール環を形成するような方法で配向した $-CH=N-$ または $CR^{10}=N-$ とすることができ；あるいは $R^2$ は $R^4$ と一緒にあって $-A-D-$ となり、この場合、 $A$ は $NR^9$ であり $D$ は $C=O$ であってイミダゾロンを形成するような方法で配向し；

$R^3$ は、1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたフェニル、

1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたナフチル、

1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたピリジニル、または

1～3個の環炭素上において $R^8$ で置換されたピリミジニルであり；

$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル、アリル、またはプロパルギルであり、この場合、 $C_1\sim C_4$ アルキルは、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ または $-CO_2R^9$ で任意選択により置換され；

$R^5$ は、環炭素上の1～4個の置換基を表し、各々の置換基は独立して $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、または $-S(O)_nR^7$ とすることができ、この場合、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、および $-C(NOR^9)R^7$ から独立して選択

される1～3個の置換基で任意選択により置換され、2つの $R^5$ 部分と一緒にあって、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}O$ 、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}$ 、または $CR^9=CR^{9a}O$ を含んでもよく；

$R^6$ および $R^7$ は独立してそれぞれの場合に、 $H$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -フェニル、または $-(CH_2)_m$ -ヘテロアリールであり；これらすべてについては1～3個の $R^{11}$ で任意選択により置換されていてもよく、

$R^8$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^9C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ であり、この場合、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、およびフェニルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、および $-SO_2NR^6R^7$ から独立して選択される1～3個の置換基で任意選択により置換され；ただし $R^3$ がピリジニルである場合には、少なくとも1つの $R^8$ はメチル以外であることが条件であり；さらに、 $R^3$ がフェニルである場合には、少なくとも1つの $R^8$ は非置換のフェニル以外であることが条件であり；

$R^9$ および $R^{9a}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^{12}$ 、または $-S(O)_nR^{12}$ であり；

$R^{11}$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{9a}$ 、 $-NR^9C(O)R^{9a}$ 、または $-C(NOR^9)R^{9a}$ であり；

$R^{12}$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、または2, 3-ジヒドロベンゾチエニルであり；

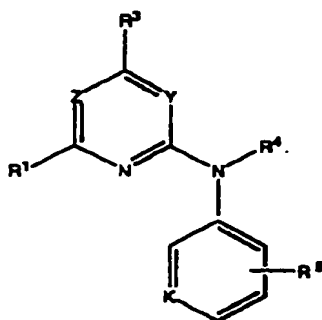
$n$ は独立してそれぞれの場合に、0、1または2であり；そして

(5)

mは独立してそれぞれの場合に、0～6である

ことを特徴とする治療方法。

2. 式(I)で表される化合物または薬剤学的に許容可能なその塩またはそのプロドラッグであって、



(I)

上式で、

Yは、CR<sup>2</sup>またはNであり；

Zは、CHまたはNであり；

Kは、CR<sup>5</sup>またはNであり；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル、クロロ、フルオロ、シアノ、またはトリフルオロメチルであり；

R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって－E－F－となり、この場合、EおよびFは独立してCR<sup>9</sup>およびCR<sup>9a</sup>であり；あるいはR<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって－A＝D－となり、この場合、AおよびDはそれぞれ独立してCH、CR<sup>10</sup>またはNであり；ただし、－A＝D－は、ピラゾール環を形成するような方法で配向したCH＝N－またはCR<sup>10</sup>＝N－であってはいないが、イミダゾール環を形成するような方法で配向した－CH＝N－またはCR<sup>10</sup>＝N－とすることができ；あるいはR<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって－A－D－となり、この場合、AはNR<sup>9</sup>でありDはC＝Oであってイミダゾロンを形成するような方法で配向し；

R<sup>3</sup>は、1～4個の環炭素上においてR<sup>8</sup>で置換されたフェニル、

1～4個の環炭素上においてR<sup>8</sup>で置換されたナフチル、

1～4個の環炭素上においてR<sup>8</sup>で置換されたピリジニル、または

1～3個の環炭素上において $R^8$ で置換されたピリミジニルであり；

$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル、アリル、またはプロパルギルであり、この場合、 $C_1\sim C_4$ アルキルは、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、OH、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ または $-CO_2R^9$ で任意選択により置換され；

$R^5$ は、環炭素上の1～4個の置換基を表し、各々の置換基は独立して $C_1\sim C_1$

0アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、または $-S(O)_nR^7$ とすることができ、この場合、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、および $-C(NOR^9)R^7$ から独立して選択される1～3個の置換基で任意選択により置換され、2つの $R^5$ 部分は一緒になって、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}O$ 、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}$ 、または $CR^9=CR^{9a}O$ を含んでいてもよく；

$R^6$ および $R^7$ は独立してそれぞれの場合に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -フェニル、または $-(CH_2)_m$ -ヘテロアリールであり；これらすべてについては1～3個の $R^{11}$ で任意選択により置換されていてもよく、

$R^8$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^9C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ であり、この場合、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、およびフェニルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(NO$

$R^9$ 、 $R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、および $-SO_2NR^6R^7$ から独立して選択される1～3個の置換基で任意選択により置換され；ただし $R^3$ がピリジニルである場合には、少なくとも1つの $R^8$ はメチル以外であることが条件であり；さらに、 $R^3$ がフェニルである場合には、少なくとも1つの $R^8$ は非置換のフェニル以外で

あることが条件であり；

$R^9$ および $R^{9a}$ は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^{12}$ 、または $-S(O)_nR^{12}$ であり；

$R^{11}$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1\sim C_3$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{9a}$ 、 $-NR^9C(O)R^{9a}$ 、または $-C(NOR^9)R^{9a}$ であり；

$R^{12}$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキルであり；

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、または2, 3-ジヒドロベンゾチエニルであり；

$n$ は独立してそれぞれの場合に、0、1または2であり；そして

$m$ は独立してそれぞれの場合に、0～6であり、

ただし、

(1)  $R^4$ が $C_1\sim C_4$ アルキルであり、 $Y$ がNである場合には、 $Z$ はNであり；

(2)  $R^3$ がフェニルであり、 $Y$ がNであり、 $Z$ がCHである場合には、少なくとも1つの $R^8$ はジメチルアミノまたは $-NCH_3C(O)CH_3$ 以外であり；

(3)  $Z$ および $K$ がCHであり、 $R^5$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ が $CH_2R^{11}$ である場合には、 $R^{11}$ は $CO_2R^9$ でなく；そして

(4)  $Y$ および $Z$ がともにNであり、 $K$ がCHであり、 $R^3$ がフェニルである場

合には、 $R^1$ はクロロまたはフルオロではない  
ことを特徴とする化合物。

3. 請求項2に記載の化合物またはその立体異性体または薬剤学的に許容可能な  
その塩であって、式中、

Kは、 $CR^5$ であり；

Yは、Nであり；

Zは、CHまたはNであり；

$R^1$ は、メチルであり；

$R^3$ は、ハロ、メトキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、メチル、アミノ、メチ  
ルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、4-テトラゾリル、カルボキシ、メチルチ  
オ、メチルスルホニル、ジクロロから成る群から独立して選択される1～3個の  
置換基で置換されたフェニル部分であり；

$R^4$ は、エチルであり；

$R^5$ は、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ハロ、アセチル、ジメチルアミノ  
、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニルから成る群から選択される  
ことを特徴とする化合物。

4. 請求項2に記載の化合物またはその立体異性体または薬剤学的に許容可能な  
その塩であって、式中、

Kは、 $CR^5$ であり；

Yは、 $CR^2$ であり；

Zは、CHまたはNであり；

$R^1$ は、メチルであり；

$R^2$ は $R^4$ と一緒にあって $-A=D-$ となり、この場合、AおよびDはそれぞれC  
MeまたはNであってイミダゾール環またはトリアゾール環を形成するような方  
法で配向しているか、あるいはAは $NR^9$ でありDは $C=O$ であってイミダゾロ  
ンを形成するような方法で配向し；

$R^3$ は、トリフルオロメチル、メチル、クロロからなる群から独立して選択され  
る1～3個の置換基で置換されたフェニル部分であり；そして



R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ハロ、アセチル、ジメチルアミノ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニルからなる群から選択されることを特徴とする化合物。

5. 以下の群から選択されることを特徴とする請求項2記載の化合物：

N-(2-ブromo-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブromo-4, 6-ジメトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブromo-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブromo-4-ジメチルアミノ-6-メトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブromo-4-(1-メチルエチル))-N-エチル-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブromo-4, 6-ジメトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-[2-ブromo-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-ニトロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2, 4-ジブromoフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(4-アセチル-2-ブromoフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-[2-ブromo-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-シアノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブromo-4-メチルチオフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリ

フルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブロモ-4-メチルスルホニルフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン;  
 N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン;  
 N-(2, 4-ジブロモフェニル)-N-エチル-4-(2-メチルチオフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン;  
 N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン;  
 N-(4-ジメチルアミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン;  
 9-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル)-8-アザプリン;  
 N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-メチルフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン; および  
 N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2, 6-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン。

6. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効量の請求項2に記載の化合物を

含むことを特徴とする医薬組成物。

7. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効量の請求項3に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

8. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効量の請求項4に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

9. 薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効量の請求項5に記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

10. 哺乳動物における情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経

性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物もしくはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患もしくは心臓関連疾患、受胎力問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭外傷もしくは脊髄外傷、てんかん、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、またはCRFにより引き起こされるもしくは促進される障害を含むがこれに限られない、CRFを拮抗することにより治療を行いもしくは促進することができる障害の治療方法であって、治療上有効な量の請求項2に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

11. 哺乳動物における情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物もしくはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患もしくは心臓関連疾患、受胎力問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭外傷もしくは脊髄外傷、てんかん、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、またはCRFにより引き起こされるもしくは促進される障害を含むがこれに限られない、CRFを拮

抗することにより治療を行いもしくは促進することができる障害の治療方法であって、治療上有効な量の請求項3に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

12. 哺乳動物における情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物もしくはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患もしくは心臓関連疾患、受胎力問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭外傷もしくは脊髄外傷、てんかん、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、またはCRFにより引き起こされるもしくは促進される障害を含むがこれに限られない、CRFを拮抗することにより治療を行いもしくは促進することができる障害の治療方法であって、治療上有効な量の請求項4に記載の化合物を哺乳動物に投与することを

含むことを特徴とする治療方法。

13. 哺乳動物における情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物もしくはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患もしくは心臓関連疾患、受胎力問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭外傷もしくは脊髄外傷、てんかん、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、またはCRFにより引き起こされるもしくは促進される障害を含むがこれに限られない、CRFを拮抗することにより治療を行いもしくは促進することができる障害の治療方法であって、治療上有効な量の請求項5に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤としての  
アリールおよびアリールアミノ置換複素環発明の分野

本発明は、新規な化合物と、新規な医薬組成物と、重度のうつ病(major depression)、不安関連疾患、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺および摂食障害を含む精神障害および神経疾患の新規な治療方法、ならびに免疫疾患または心血管疾患または心臓関連疾患および精神病理学的障害やストレスに関連する結腸過敏症の新規な治療方法とに関する。具体的には、本発明は、あるアリールアミノが置換されたピリミジンおよびトリアジンまたはあるアリールが置換されたアゾロピリジンおよびピリミジンと、このような化合物を含む医薬組成物と、精神障害、神経疾患、免疫疾患または心血管疾患または心臓関連疾患、および精神病理学的障害やストレスに関連する結腸過敏症の治療での使用に関する。

発明の背景

41個のアミノ酸からなるペプチドである副腎皮質刺激ホルモン放出因子(本明細書ではCRFと呼ぶ)は、下垂体前葉からのプロオピオメラノコルチン(POMC)由来ペプチド分泌の生理学的調節因子である[J. Riverらの、Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80:4851(1983年)、W. Valeらの、Science 213:1394(1981年)]。下垂体における内分泌の役割に加え、CRFは、中枢神経系において広く視床下部外に分布していること、また、脳内における神経伝達物質または神経調節物質の役割と一致して自律作用、電気生理学的作用および行為作用といった多様な作用を産み出していることが、その免疫組織化学的局在によって証明されている[W. Valeらの、Rec. Prog. Horm. Res. 39:245(1983年)、G. F. Koobの、Persp. Behav. Med. 2:39(1985年)、E. B. De Souzaらの、J. Neurosci. 5:3189(1985年)]。前記ホルモンが生理学的、心理学的および免疫学的各ストレ

ッサーに対する免疫系の応答の統合において重要な役割を果たしているという証拠もある[J. E. Blalockの、生理学概説 (Physiological Reviews) 69:1 (1989年)、J. E. Morleyの、Life Sci. 41:527 (1987年)].

CRFがうつ病、不安関連疾患および摂食障害を含む精神障害および神経疾患において役割を果たしていることは、臨床データからも証拠づけられる。アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上麻痺および筋萎縮性側索硬化症などが中枢神経系におけるCRFニューロン機能不全に関係していることから、それらの病因論および病態生理学においてもCRFの役割が前提とされている[E. B. De Souza, Hosp. Practice 23:59 (1988年)を参照のこと]。

情動障害または重度の鬱病の場合、薬剤を服用していない個体の脳脊髄液 (CSF) ではCRF濃度が有意に高い[C. B. Nemeroffら、Science 226:1342 (1984年)、C. M. Bankiら、Am. J. Psychiatry 144:873 (1987年)、R. D. Franceら、Biol. Psychiatry 28:86 (1988年)、M. Aratoら、Biol. Psychiatry 25:355 (1989年)]。さらに、自殺者の前頭皮質ではCRF受容体密度が有意に低下し、これはCRF分泌過多と一致する[C. B. Nemeroffら、Arch. Gen. Psychiatry 45:577 (1988年)]。また、うつ病の患者では、CRF (静脈内投与) に対する副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の応答が弱くなっていることが観察される[P. W. Goldら、Am. J. Psychiatry, 141:619 (1984年)、F. Holsboerら、精神神経内分泌学 (Psychoneuroendocrinology) 9:147 (1984年)、P. W. Goldら、New Eng. J. Med. 314:1129 (1986年)]。ラットおよびヒト以外の霊長動物における前臨床試験によっても、CRF分泌過多がヒトのうつ病に見られる諸症状に関与しているという仮説が支持される[R. M. Sapolskyの、Arch. Gen. Psychiatry 46:1047 (1989年)]。三環系抗うつ薬によってCRFレベルを変えることが可

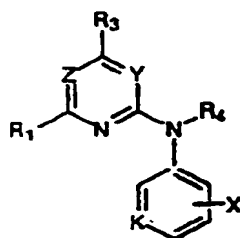
能であり、したがって脳内のCRF受容体の数を調節することが可能であるという先行する証拠がある[Grigoriadisら、神経精神薬理学 (Neuropsychopharmacology) 2:53 (1989年)]。

また、不安関連疾患の病因論でもCRFの役割が前提とされている。CRFは動物内で不安発生作用を引き起こし、また、ベンゾジアゼピン/非ベンゾジアゼピン抗不安薬とCRFとの間の相互作用については種々の行動不安モデルにおいても立証されている[D. R. Brittonら、Life Sci. 31:363 (1982年)、C. W. BerridgeおよびA. J. Dunnの、Regul. Peptides 16:83 (1986年)]。種々の行動パラダイムにおいて推定上のCRF受容体拮抗物質 $\alpha$ -ラセン状ヒツジ由来CRF (9-41)を使用した予試験によって、拮抗物質が質的にベンゾジアゼピンに類似の「抗不安薬様」効果を引き起こすことが立証されている[C. W. BerridgeおよびA. J. Dunnの、Horm. Behav. 21:393 (1987年)、脳の研究概説 (Brain Research Reviews) 15:71 (1990年)]。神経化学的研究、内分泌の研究および受容体結合の研究のいずれによっても、これらの疾患におけるCRFの関わりについてのさらなる証拠が付け加えられ、CRFとベンゾジアゼピン抗不安薬との間の相互作用が立証されている。ラットでのコンフリクトテスト[K. T. Brittonら、精神薬理学 (Psychopharmacology) 86:170 (1985年)、K. T. Brittonら、Psychopharmacology 94:306 (1988年)] および聴覚刺激テスト (acoustic startle test) [N. R. Swerdlowら、Psychopharmacology 88:147 (1986年)]のいずれにおいても、クロルジアゼポキシドによってCRFの「不安発生」作用は弱まっている。ベンゾジアゼピン逆作用物質 (FG7142) がCRFの作用を増強したのに対し、ベンゾジアゼピン受容体拮抗物質 (Ro15-1788) は、オペラントコンフリクトテストにおいて行動活性のみ示さなかったが、用量依存的にCRFの作用を逆転させている[K. T. Brittonら、精神薬理学94:306 (1988年)]。

標準的な抗不安薬および抗うつ薬の治療効果が引き起こされるもととなる作用

機序および作用部位は、いまだ解明されていない。しかし、それらが、不安関連疾患において観察されるCRF分泌過多の抑制に関係しているとの仮説が立てられている。種々の行動パラダイムでCRF受容体拮抗物質（ $\alpha$ -ラセン状CRF 9-41）の効果を調べる予備的研究によって、CRF拮抗物質が質的にベンゾジアゼピンに類似の「抗不安薬様」効果を引き起こすことが立証されたことは特に興味深い[G. F. KoobおよびK. T. Britton、副腎皮質刺激ホルモン放出因子：神経ペプチドの基礎および臨床研究(Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide)、E. B. De SouzaおよびC. B. Nemeroff編、CRC Press p221 (1990年)を参照のこと]。

Aldrichら(デュポン・メルク社)のPCT出願US94/11050には、以下の構造式で表すことができる化合物を含む広範な分類のCRF拮抗化合物が記載されている。



上式で、 $R^3$ は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ピリミジル、2-メチルー3-ピリジニル、4-メチルー3-ピリジニル、またはピリミジニルとすることができ、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $K$ 、および $X$ は、本明細書のものと同じ意味となるところがある。本発明の化合物は、 $R^3$ において、非置換のフェニル、ビフェニル、ナフチル、ピリミジル、ピリミジニル、2-メチルー3-ピリジニル、または4-メチルー3-ピリジニルを含まない。

副腎皮質刺激ホルモン放出因子としての活性を有すると報告されているその他の化合物は、WO94/13676およびWO94/13643に開示されている。



### 発明の概要

最初の実施態様において、本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体に結合し、それによりCRF分泌の不安形成 (anxiogenic) 効果を変化させる新規な化合物を提供する。本発明の化合物は、哺乳動物における精神障害および神経疾患、不安関連疾患、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺および摂食障害の治療、免疫疾患または心血管疾患または心臓関連疾患および精神病理学的障害やストレスに関連する結腸過敏症の治療に有用である。

別の実施態様において、本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子の拮抗物質として有用である式 (I) で表される新規な化合物を提供する。本発明の化合物は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子拮抗物質としての活性を示し、かつCRF分泌過剰を抑制するようである。本発明にはさらに、このような式 (I) で表される化合物を含有する医薬組成物と、このような化合物をCRF分泌過剰の抑制および/または不安形成障害の治療に用いる方法とが含まれる。

さらに別の態様において、本発明は、哺乳動物における情動障害、不安、うつ病、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物もしくはアルコール禁断症状、薬物嗜癖、炎症性障害、受胎力問題、CRFにより引き起こされるもしくは促進される障害を含むがこれに限られない、CRFを拮抗することにより治療を行いもしくは促進することができる障害、または慢性関節リウマチ、変形性関節症、疼痛、喘息、乾癬、およびアレルギーなどの炎症性障害；一般的不安障害；恐慌性障害、恐怖症障害、脅迫障害；心的外傷後ストレス障害；ストレスにより引き起こされる睡眠障害；繊維筋痛 (fibromyalgia) などの痛覚；重度のうつ病、単一エピソードうつ病、再発性うつ病、幼児虐待により引き起こされるうつ病、および産後抑うつを含むうつ病などの感情障害；構音障害；双極性障害；循環気質；疲労症候群；ストレスにより引き起こされる頭痛；ガン、ヒト免疫不全ウイルス感染症 (HIV) 感染症；アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンティングトン病などの神経変性疾患；潰瘍、過敏性

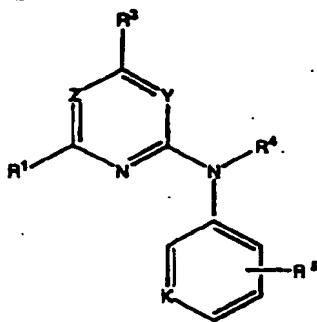
腸症候群、クローン病、痙攣性結腸、下痢、および術後イレウスなどの胃腸疾患、ならびに精神病理学的障害やストレスに関連する結腸過敏症；食欲不振および大食症などの摂食障害；出血性ストレス；ストレスにより引き起こされる精神病的エピソード；甲状腺機能正常な病的症候群；不適合抗利尿ホルモンの症候群(A DH)；肥満症；不妊症；頭外傷；脊髄外傷；虚血性神経損傷(例えば、脳海馬虚血などの脳虚血)；興奮毒性神経損傷；てんかん；高血圧、頻脈、およびうつ血性心不全を含む心血管障害および心臓関連障害；脳卒中；ストレスにより引き起こされる免疫機能異常(例えば、ストレスにより引き起こされる発熱、ブタストレス症候群、ウシ船積熱、ウマ発作性細動(fibrillation)、およびニワトリにおける分娩やヒツジにおける回避(sheering)ストレスやイヌにおけるヒト-動物相互作用関連ストレスにより引き起こされる機能異常)を含む免疫機能異常；筋痙攣；尿失禁；アルツハイマー型の老年痴呆；多発脳梗塞性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；化学物質依存症および化学物質嗜癖(例えば、アルコール、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン類、およびその他の薬物への依存)；薬物もしくはアルコール禁断症状；骨粗鬆症；心理社会的な小人症および低血糖症から選択される障害の治療において用いることができる新規な化合物、医薬組成物、および方法を提供する。

さらに別の本発明の実施態様において、本発明が提供する化合物(および特に本発明の標識化合物)は、潜在的な医薬品のCRF受容体結合能力を測定する際の標準および試薬としても有用である。

#### 詳細な発明の説明

[1]したがって、最初の実施態様において、本発明は、治療上有効な量の式(I)で表される化合物またはその立体異性体または薬剤学的に許容可能なその塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における情動障害、不安、うつ病、頭痛、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物もしくはアルコール禁断症状、炎症性疾患、心血管疾患もしくは心臓関連疾患、受

胎力問題、ヒト免疫不全ウイルス感染症、出血性ストレス、肥満症、不妊症、頭外傷もしくは脊髄外傷、てんかん、脳卒中、潰瘍、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症、またはCRFにより引き起こされるもしくは促進される障害を含むがこれに限られない、CRFを拮抗することにより治療を行いもしくは促進することができる障害の新規な治療方法を提供する。



(I)

上式で、

Yは、CR<sup>2</sup>またはNであり；

Zは、CHまたはNであり；

Kは、CR<sup>5</sup>またはNであり；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキニル、クロロ、フルオロ、シアノ、またはトリフルオロメチルであり；

R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって-E-F-となり、この場合、EおよびFは独立してCR<sup>9</sup>およびCR<sup>9a</sup>であり；あるいはR<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって-A=D-となり、この場合、AおよびDはそれぞれ独立してCH、CR<sup>10</sup>またはNであり；ただし、-A=D-は、ピラゾール環を形成するような方法で配向したCH=N-またはCR<sup>10</sup>=N-であってはならないが、イミダゾール環を形成するような方法で配

向した-CH=N-またはCR<sup>10</sup>=N-とすることができ；あるいはR<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって-A-D-となり、この場合、AはNR<sup>9</sup>でありDはC=Oであってイミダゾロンを形成するような方法で配向し；

$R^3$ は、1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたフェニル、

1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたナフチル、

1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたピリジニル、または

1～3個の環炭素上において $R^8$ で置換されたピリミジニルであり；

$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル、アリル、またはプロパルギルであり、この場合、 $C_1\sim C_4$ アルキルは、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、OH、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ または $-CO_2R^9$ で任意選択により置換され；

$R^5$ は、環炭素上の1～4個の置換基を表し、各々の置換基は独立して $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、または $-S(O)_nR^7$ とすることができ、この場合、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、および $-C(NOR^9)R^7$ から独立して選択される1～3個の置換基で任意選択により置換され、2つの $R^5$ 部分は一緒になって、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}O$ 、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}$ 、または $CR^9=CR^{9a}O$ を含んでいてもよく；

$R^6$ および $R^7$ は独立してそれぞれの場合に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -フェニル、または $-(CH_2)_m$ -ヘテロアリールであり；これらすべてについては1～3個の $R^{11}$ で任意選択により置換されていてもよく、

$R^8$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^9C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ であり、この場合、 $C_1\sim C_6$ アルキル、C

2~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、およびフェニルは、ハロ、ニトロ、シアノ、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-OR<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、-C(NO R<sup>9</sup>)R<sup>7</sup>、-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、および-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>から独立して選択される1~3個の置換基で任意選択により置換され；ただしR<sup>3</sup>がピリジニルである場合には、少なくとも1つのR<sup>8</sup>はメチル以外であることが条件であり；さらに、R<sup>3</sup>がフェニルである場合には、少なくとも1つのR<sup>8</sup>は非置換のフェニル以外であることが条件であり；

R<sup>9</sup>およびR<sup>9a</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、-NR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>、-OR<sup>12</sup>、または-S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>であり；

R<sup>11</sup>は独立してそれぞれの場合に、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、-NR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>、-OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>、-COR<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9a</sup>、または-C(NOR<sup>9</sup>)R<sup>9a</sup>であり；

R<sup>12</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり；

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピ

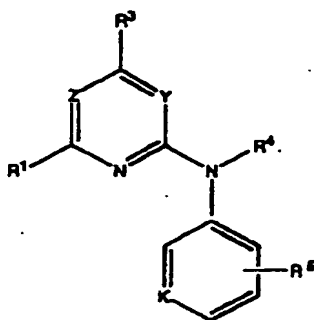
ロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、または2, 3-ジヒドロベンゾチエニルであり；

nは独立してそれぞれの場合に、0、1または2であり；そして

mは独立してそれぞれの場合に、0~6である。

〔2〕好ましい実施態様において、本発明は、式(1)で表される新規な化合物またはその立体異性体または薬剤学的に許容可能なその塩を提供する。

(22)



(I)

上式で、

Yは、CR<sup>2</sup>またはNであり；

Zは、CHまたはNであり；

Kは、CR<sup>5</sup>またはNであり；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル、クロロ、フルオロ、シアノ、またはトリフルオロメチルであり；

R<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって－E－F－となり、この場合、EおよびFは独立してCR<sup>9</sup>およびCR<sup>9a</sup>であり；あるいはR<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって－A＝D－となり、この場合、AおよびDはそれぞれ独立してCH、CR<sup>10</sup>またはNであり；ただし、－A＝D－は、ピラゾール環を形成するような方法で配向したCH＝N－またはCR<sup>10</sup>＝N－であってはならないが、イミダゾール環を形成するような方法で配向した－CH＝N－またはCR<sup>10</sup>＝N－とすることができ；あるいはR<sup>2</sup>はR<sup>4</sup>と一緒にあって－A－D－となり、この場合、AはNR<sup>9</sup>でありDはC＝Oであってイミダゾロンを形成するような方法で配向し；

R<sup>3</sup>は、1～4個の環炭素上においてR<sup>8</sup>で置換されたフェニル、

1～4個の環炭素上においてR<sup>8</sup>で置換されたナフチル、

1～4個の環炭素上においてR<sup>8</sup>で置換されたピリジニル、または

1～3個の環炭素上においてR<sup>8</sup>で置換されたピリミジニルであり；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、アリル、またはプロパルギルであり、この場合、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、OH、－OR<sup>9</sup>、－S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>ま

たは $-\text{CO}_2\text{R}^9$ で任意選択により置換され；

$\text{R}^5$ は、環炭素上の1～4個の置換基を表し、各々の置換基は独立して $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ 、または $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ とすることができ、この場合、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルおよび $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルアルキルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、および $-\text{C}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ から独立して選択される1～3個の置換基で任意選択により置換され、2つの $\text{R}^5$ 部分は一緒になつて、 $\text{CR}^9\text{R}^{9a}\text{CR}^9\text{R}^{9a}\text{O}$ 、 $\text{CR}^9\text{R}^{9a}\text{CR}^9\text{R}^{9a}\text{CR}^9\text{R}^{9a}$ 、または $\text{CR}^9=$

$\text{CR}^9\text{aO}$ を含んでいてもよく；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は独立してそれぞれの場合に、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m$ -フェニル、または $-(\text{CH}_2)_m$ -ヘテロアリールであり；これらすべてについては1～3個の $\text{R}^{11}$ で任意選択により置換されていてもよく、

$\text{R}^8$ は独立してそれぞれの場合に、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ であり、この場合、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルアルキル、およびフェニルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^7$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ から独立して選択される1～3個の置換基で任意選択により置換され；ただし $\text{R}^3$ がピリジニルである場合には、少なくとも1つの $\text{R}^8$ はメチル以外であることが条件であり；さらに、 $\text{R}^3$

がフェニルである場合には、少なくとも1つの $R^8$ は非置換のフェニル以外であることが条件であり；

$R^9$ および $R^{9a}$ は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^{12}$ 、または $-S(O)_nR^{12}$ であり；

$R^{11}$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1\sim C_3$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)$

$NR^9R^{9a}$ 、 $-NR^9C(O)R^{9a}$ 、または $-C(NOR^9)R^{9a}$ であり；

$R^{12}$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキルであり；

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、または2, 3-ジヒドロベンゾチエニルであり；

$n$ は独立してそれぞれの場合に、0、1または2であり；そして

$m$ は独立してそれぞれの場合に、0～6であり、

ただし、

(1)  $R^4$ が $C_1\sim C_4$ アルキルであり、 $Y$ がNである場合には、 $Z$ はNであり；

(2)  $R^3$ がフェニルであり、 $Y$ がNであり、 $Z$ がCHである場合には、少なくとも1つの $R^8$ はジメチルアミノまたは $-NCH_3C(O)CH_3$ 以外であり；

(3)  $Z$ および $K$ がCHであり、 $R^5$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ が $CH_2R^{11}$ である場合には、 $R^{11}$ は $CO_2R^9$ でなく；そして

(4)  $Y$ および $Z$ がともにNであり、 $K$ がCHであり、 $R^3$ がフェニルである場合には、 $R^1$ はクロロまたはフルオロではない

ことを特徴とする化合物。

[3] より好ましい実施態様において、本発明は、式(1)で表される新規な化



化合物を提供する。式中、

Kは、 $CR^5$ であり；

Yは、Nであり；

Zは、CHまたはNであり；

$R^1$ は、メチルであり；

$R^3$ は、ハロ、メトキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、メチル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、4-テトラゾリル、カルボキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、ジクロロから成る群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されたフェニル部分であり；

$R^4$ は、エチルであり；

$R^5$ は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、ハロ、アセチル、ジメチルアミノ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニルから成る群から選択されることを特徴とする化合物。

[4] さらにより好ましい実施態様において、本発明は、式(1)で表される新規な化合物を提供する。式中、

Kは、 $CR^5$ であり；

Yは、 $CR^2$ であり；

Zは、CHまたはNであり；

$R^1$ は、メチルであり；

$R^2$ は $R^4$ と一緒にあって $-A=D-$ となり、この場合、AおよびDはそれぞれ、イミダゾール環またはトリアゾール環を形成するような方法で配向したCM $\theta$ またはNであるか、あるいはAは $NR^9$ でありDは $C=O$ であってイミダゾロンを形成するような方法で配向し；

$R^3$ は、トリフルオロメチル、メチル、クロロからなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されたフェニル部分であり；そして

$R^5$ は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、ハロ、アセチル、ジメチルアミノ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニルからなる群から選択されることを特徴とする化合物。

[5] 別の好ましい実施態様において、本発明は、以下の群から選択される式 (I) で表される新規な化合物を提供する：

N-(2-ブロモ-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブロモ-4, 6-ジメトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブロモ-4-ジメチルアミノ-6-メトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジン

アミン；

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル))-N-エチル-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブロモ-4, 6-ジメトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-ニトロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2, 4-ジブロモフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(4-アセチル-2-ブロモフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-シアノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブロモ-4-メチルチオフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-(2-ブロモ-4-メチルスルホニルフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミン；

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(

2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 6-メチル-2-ピリミジンアミン;

N-(2, 4-ジブロモフェニル) - N-エチル-4-(2-メチルチオフェニル) - 6-メチル-2-ピリミジンアミン;

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル) - N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル) - 6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン;

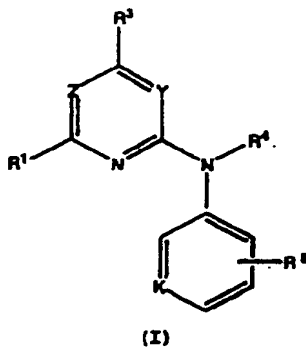
N-(4-ジメチルアミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル) - N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル) - 6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン;

9-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル) - 2-メチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル) - 8-アザプリン;

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル) - N-エチル-4-(2-メチルフェニル) - 6-メチル-2-ピリミジンアミン; および

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル) - N-エチル-4-(2, 6-ジクロロフェニル) - 6-メチル-2-ピリミジンアミン。

[6] 第3の実施態様において、本発明は、薬剤学的に許容可能な担体および治療上有効量の式(I)で表される記載の化合物またはその立体異性体または薬剤学的に許容可能なその塩を含む新規な医薬組成物を提供する。



上式で、

Yは、 $CR^2$ またはNであり；

Zは、CHまたはNであり；

Kは、 $CR^5$ またはNであり；

$R^1$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、クロロ、フルオロ、シアノ、またはトリフルオロメチルであり；

$R^2$ は $R^4$ と一緒にあって $-E-F-$ となり、この場合、EおよびFは独立して $CR^9$ および $CR^{9a}$ であり；あるいは $R^2$ は $R^4$ と一緒にあって $-A=D-$ となり、この場合、AおよびDはそれぞれ独立してCH、 $CR^{10}$ またはNであり；ただし、 $-A=D-$ は、ピラゾール環を形成するような方法で配向した $CH=N-$ または $CR^{10}=N-$ であってはならないが、イミダゾール環を形成するような方法で配向した $-CH=N-$ または $CR^{10}=N-$ とすることができ；あるいは $R^2$ は $R^4$ と一緒にあって $-A-D-$ となり、この場合、Aは $NR^9$ でありDは $C=O$ であってイミダゾロンを形成するような方法で配向し；

$R^3$ は、1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたフェニル、

1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたナフチル、

1～4個の環炭素上において $R^8$ で置換されたピリジニル、または

1～3個の環炭素上において $R^8$ で置換されたピリミジニルであり；

$R^4$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリル、またはプロパルギルであり、この場合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、OH、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ または $-CO_2R^9$ で任意選択により置換され；

$R^5$ は、環炭素上の1～4個の置換基を表し、各々の置換基は独立して $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、または $-S(O)_nR^7$ とすることができ、この場合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、および $-C(NOR^6)R^7$ から独立して選

択される1～3個の置換基で任意選択により置換され、2つの $R^5$ 部分は一緒に  
なって、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}O$ 、 $CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}CR^9R^{9a}$ 、または $CR^9=$   
 $CR^{9a}O$ を含んでいてもよく；

$R^6$ および $R^7$ は独立してそれぞれの場合に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シ  
クロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -フェニル、または $-(CH_2)_m$ -ヘテロアリール  
であり；これらすべてについては1～3個の $R^{11}$ で任意選択により置換されてい  
てもよく、

$R^8$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2$   
 $\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル  
、フェニル、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^7$ 、  
 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^9$   
 $C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(NOR^9)R^7$ 、 $-S(O)_nR$

$^7$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ であり、この場合、 $C_1\sim C_6$ アルキル、  
 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_{10}$   
シクロアルキルアルキル、およびフェニルは、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^6$   
 $R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(NO$   
 $R^9)R^7$ 、 $-NR^9SO_2R^7$ 、および $-SO_2NR^6R^7$ から独立して選択される1  
～3個の置換基で任意選択により置換され；ただし $R^3$ がピリジニルである場合  
には、少なくとも1つの $R^8$ はメチル以外であることが条件であり；さらに、 $R^3$   
がフェニルである場合には、少なくとも1つの $R^8$ は非置換のフェニル以外であ  
ることが条件であり；

$R^9$ および $R^{9a}$ は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^{12}$ 、  
または $-S(O)_nR^{12}$ であり；

$R^{11}$ は独立してそれぞれの場合に、 $C_1\sim C_3$ アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、  
 $-NR^9R^{9a}$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)$   
 $NR^9R^{9a}$ 、 $-NR^9C(O)R^{9a}$ 、または $-C(NOR^9)R^{9a}$ であり；

$R^{12}$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキルであり；

ヘテロアリールは、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、または2, 3-ジヒドロベンゾチエニルであり；

$n$ は独立してそれぞれの場合に、0、1または2であり；そして

$m$ は独立してそれぞれの場合に、0～6である。

本発明の多くの化合物は1つ以上の不斉中心または不斉面を有している。特記しない限り、すべてのキラル体（鏡面異性体またはジアステレオマー）およびラセミ体も本発明に含まれる。オレフィン、 $C=N$ 二重結合等の多くの幾何学的異性体も化合物中に存在する可能性があるが、このような安定な異性体はすべて本発明で企図されるものである。これらの化合物は光学活性体またはラセミ体として単離される。ラセミ体の分解または光学活性な出発材料からの合成などにより光学活性体を製造する方法は当業界でよく知られている。立体化学または異性体形を具体的に示していない場合、1つの構造のすべてのキラル体（鏡面異性体またはジアステレオマー）およびラセミ体のすべての幾何学的異性体形を意図するものである。

「アルキル」は、指定した数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖アルキルのいずれをも含む。「アルケニル」は、エテニル、プロペニルなどの、鎖上の任意の安定な位置に存在しうる1つ以上の不飽和炭素間結合を含む直鎖または分枝鎖の配置の炭化水素鎖を含む。「アルキニル」は、エチニル、プロピニルなどの、鎖上の任意の安定な位置に存在しうる1つ以上の炭素間三重結合を含む直鎖または分枝鎖の配置の炭化水素鎖を含む。「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換された、指定した数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖アルキルのいずれをも含むものと意図し、「アルコキシ」は、酸素結合を介して結合した指示した数の炭素原子のアルキル基を表し、「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの単環式、二環式または多

環式の系を含む飽和環基を含むものと意図する。「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

本明細書で使用する「置換された」とは、指定された原子上の1つ以上の水素が指定の群から選択されたもので置換されることを意味し、ただし、指示された原子の正常の原子価を超えて置換されることはなく、置換の結果、安定な化合物が得られるものである。置換基がケト（すなわち、=O）である場合、原子上の

2個の水素が置換される。

組み合わせることにより安定な化合物が得られる場合のみ、置換基および／または変数を組み合わせてもよい。「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度まで単離する間および有効な医薬品に処方する間、残存しうるのに十分堅固な化合物を意味する。

「適当なアミノ酸保護基」は、有機合成の分野で、アミン基またはカルボン酸基を保護する目的において公知のいずれかの基を意味する。このようなアミン保護基には、GreeneおよびWutsの「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、John Wiley & Sons社、ニューヨーク(1991年)および「ペプチド：分析、合成、生物学(The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology)」第3巻、Academic Press、ニューヨーク(1981年)に記載されているものも含まれ、これらの開示は参考として本明細書に組み込むものとする。当業界で公知のすべてのアミン保護基が使用できる。アミン保護基の例には：1) ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよびp-トルエンシルホニルなどのアシル型、2) ベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換ベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニルならびに9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)などの芳香族カルバメート型、3) t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニルおよびアリルオキシカルボニルなどの脂肪族カルバメート型、4) シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルなどの環状アルキルカ

ルバメート型、5) トリフェニルメチルおよびベンジルなどのアルキル型、6) トリメチルシランなどのトリアルキルシランおよび7) フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなどのチオール含有型が含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書で使用する「アミノ酸」とは、塩基性のアミノ基と酸性のカルボキシル基とを含む有機化合物を意味する。この用語には、天然アミノ酸、修飾アミノ酸および独特なアミノ酸ならびに生物学的には遊離型または複合型で存在するこ

とが知られているが、タンパク質中には存在しないアミノ酸が含まれる。この用語の中には、例えば、RobertsonおよびVellacio(1983年)、The Peptide 5:342-429に開示のものなどの修飾アミノ酸および独特なアミノ酸が含まれ、この教示は参考として本明細書に組み込むものとする。本発明を実施するために使用できる修飾アミノ酸および独特なアミノ酸には、D-アミノ酸、ヒドロキシリシン、4-ヒドロキシプロリン、N-Cbz保護したアミノ酸、オルニチン、2, 4-ジアミノ酪酸、ホモアルギニン、ノルロイシン、N-メチルアミノ酪酸、ナフチルアラニン、フェニルグリシン、 $\beta$ -フェニルプロリン、tert-ロイシン、4-アミノシクロヘキシルアラニン、N-メチルノルロイシン、3, 4-デヒドロプロリン、N, N-ジメチルアミノグリシン、N-メチルアミノグリシン、4-アミノピペリジン-4-カルボン酸、6-アミノカプロン酸、トランス-4-(アミノメチル)-シクロヘキサンカルボン酸、2-, 3-および4-(アミノメチル)安息香酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノシクロプロパンカルボン酸および2-ベンジル-5-アミノペンタン酸が含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書で使用する「アミノ酸残基」とは、ペプチド中に存在する(本明細書に定義の)アミノ酸の部分の意味する。

本明細書で使用する「ペプチド」とは、ペプチド結合で結合している2個以上の(本明細書に定義の)アミノ酸からなる化合物を意味する。「ペプチド」には、偽ペプチドまたはペプチド疑似残基またはその他の非アミノ酸成分などの、非ペプチド成分とペプチド成分との両方を含有する化合物も含まれる。ペプチド成



分と非ペプチド成分の両方を含有するこのような化合物は「ペプチド類似体」とも呼ばれる。

「ペプチド結合」とは、1つのアミノ酸のカルボキシル基と第2のアミノ酸のアミノ基の間から水1分子が除去されて形成される共有アミド結合である。

「薬剤学的に許容可能な塩」には、式(1)の化合物の酸性塩または塩基性塩が含まれる。薬剤学的に許容可能な塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉍塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、その他が含まれるが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物である薬剤学的に許容可能な塩は、遊離酸または遊離塩基の状態でのこれら化合物を、化学量論的量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中で反応させることによって生成することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、レミントンの医薬品科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第17版, Mack Publishing Company社, Easton, PA, 1985, p. 1418に見いだせるが、その開示を引用によって本明細書に組み込むものとする。

「プロドラッグ」とは、このようなプロドラッグを哺乳動物である被検者に投与すると、生体内で式(1)の活性な親薬物を放出するような共有結合性担体であるとみなされる。式(1)の化合物のプロドラッグは、これら化合物に存在する官能基を、型どおりの操作においてまたは生体内でその修飾が開裂し、親化合物になるような方法で、修飾することによって調製する。プロドラッグは、ヒドロキシ基、アミン基またはスルフヒドリル基が、哺乳動物である被検者に投与されると開裂して遊離のヒドロキシル、アミノまたはスルフヒドリルの各基を形成するような基のいずれかに結合しているような化合物を含む。プロドラッグの例には、式(1)の化合物のアルコール官能基およびアミン官能基の酢酸の、ギ酸のおよび安息香酸の各誘導体等を含むが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物の「治療上有効な量」という用語は、異常レベルのCRFに括

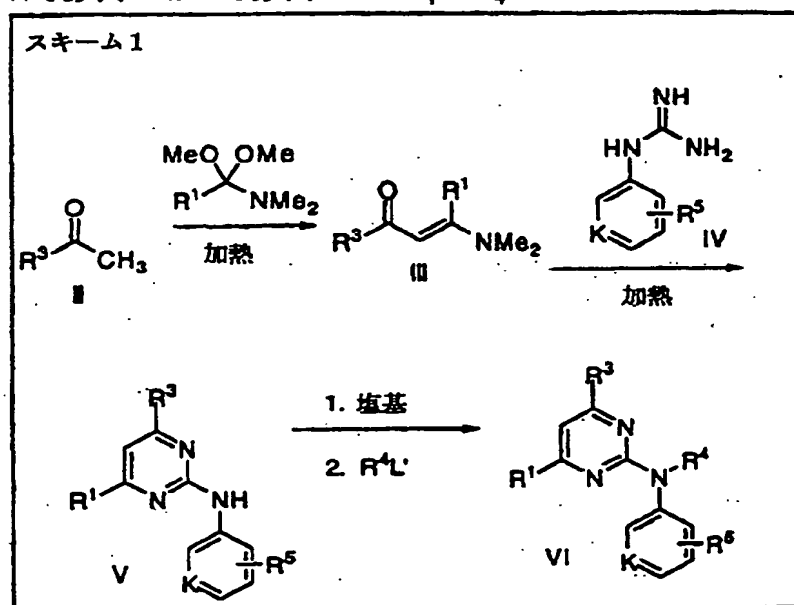
抗するのに有効な量、またはホストの情動障害、不安、うつ病、免疫疾患または心血管疾患または心臓関連疾患、および精神病理学的障害やストレスに関連する結腸過敏症の諸症状を治療するのに有効な量を意味する。

### 合成

本発明の化合物は、以下に概略を示す一般的スキームの1つによって調製することができる。

式(I)の化合物は、スキーム1に示すように調製することができる。式中、

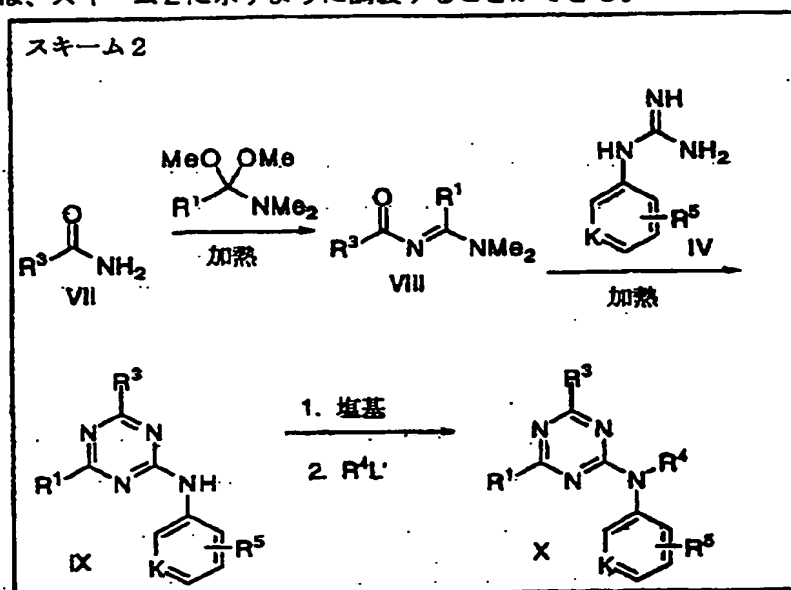
ZがCHであり、YがNであり、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである。



米国特許4,788,195 (Torley他)に記載されているように、メチルケトン (II) を、ジメチルアミドジメチルアセタールで処理することによりエナミノケトン (III) に変換した。最も好ましくは、(II) を、80℃から還流温度において、溶媒の非存在下、ジメチルアミドジメチルアセタールで処理した。N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中またはアルコール性溶媒中で、(グアニジンを塩として用いる場合には、炭酸カリウムなどの塩基存在下で

エナミノケトン (I I I) をアリールまたはヘテロアリールグアニジン (I V) と反応させると、対応するピリミジン (V) が得られた。これを、テトラヒドロフラン (T H F)、ジメチルホルムアミド (D M F)、またはジメチルスルホキシド (D M S O) などの非プロトン性溶媒中、水素化ナトリウム (N a H) またはリチウムジイソプロピルアミド (L D A) などの塩基で処理し、続いてヨウ化アルキル、アルキルメシラートまたはアルキルトシラートなどのアルキル化剤  $R^4 L'$  で処理すると、対応する式 (I) のアルキル化生成物 (V I) が得られた。

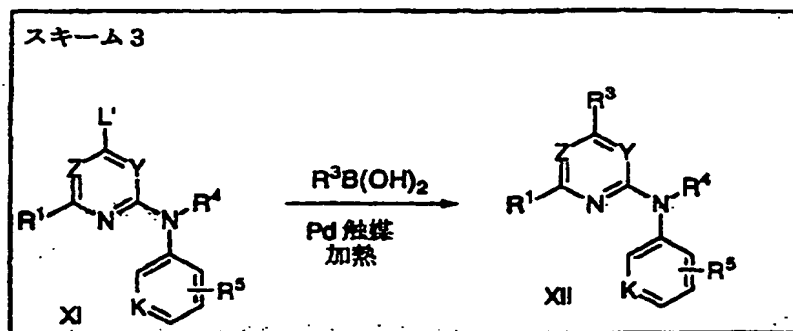
式中の Y および Z がいずれも N で、 $R^1$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキルである式 (I) の化合物は、スキーム 2 に示すように調製することができる。



一級アミド (V I I) は、ジメチルアミドジメチルアセタールで処理することにより、アシルアミジン (V I I I) に変換することができる。(V I I) を、 $50^{\circ}\text{C}$  から還流温度で、溶媒の非存在下、ジメチルアミドジメチルアセタールで処理することが最も好ましい。N, N-ジメチルホルムアミド (D M F) 中またはアルコール性溶媒中でアシルアミジン (V I I I) をアリールまたはヘテロアリールグアニジンと反応させると、対応するトリアジン (I X) が得られる。続い

てこれをアルキル化すると、(X) すなわち式 (I) の化合物が得られる。

式中、 $R^3$  はアリールまたはヘテロアリールであり、Z および Y はそれぞれ独立に、CH、 $CR^2$ 、または N であり； $R^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキル、クロロ、またはシアノであるか；あるいは Y 位置の  $R^2$  は  $R^4$  と一緒となって  $-A=D-$  となる（この場合、A および D はそれぞれ独立に CH、 $CR^1$ 、または N であり、 $R^1$  はハロではない）、式 (I) の化合物は、スキーム 3 に示すように調製することができる。



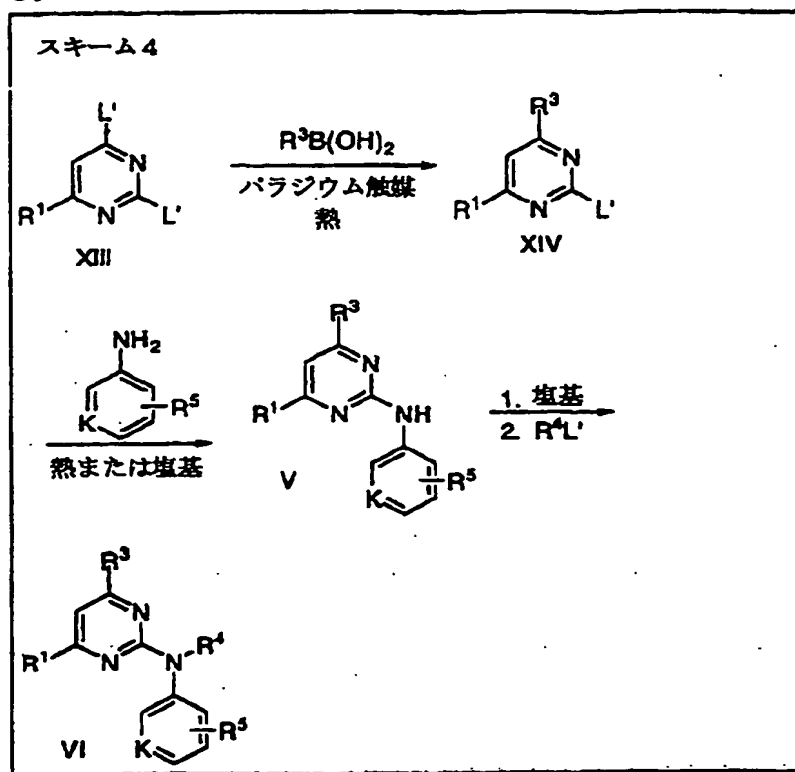
式中の  $L'$  がクロロ、ブロモ、トシル、メシル、またはトリフリルなどの脱離基である化合物 (XI) を、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはジメトキシエタンなどの有機溶媒中、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、または酢酸パラジウムなどであってこれらに限定されないパラジウム触媒と、重炭酸ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、またはフッ化セシウムなどの塩基との存在下で、アリールまたはヘテロアリールボロン酸で処理すると、式 (I) の化合物であるアリール化またはヘテロアリール化生成物 (XII) が得られる。(XI) を、ベンゼンおよびエタノール、炭酸ナトリウムなどの塩基性水溶液、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0) の還流した混合物中、ボロン酸で処理することが最も好ましい。

この手順に必要な複素環塩化物類 (XI) は、特許文献中に記載されている。ピリミジン、1, 3, 5-トリアジン、8-アザプリン、プリン、およびアザイ

ンドール塩化物類の調製は、特許出願WO95/10506 (Aldrich他)に記載されており、一方、ピロロ[2,3-d]ピリミジン塩化物類の合成は、特許出願94/13676 (Y. L. Chen)に、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン塩化物類は、特許出願94/13677 (Y. L. Chen)に記載されている。アリールボロン酸は、市販品を入手するか、N. MiyauraおよびA. Suzuki (Chemistry Reviews、95巻、2457

ページ、1995年)によって概説されている種々の方法によって合成することができる。

式(I)のピリミジン化合物類も、スキーム4に示すようにして調製することができる。

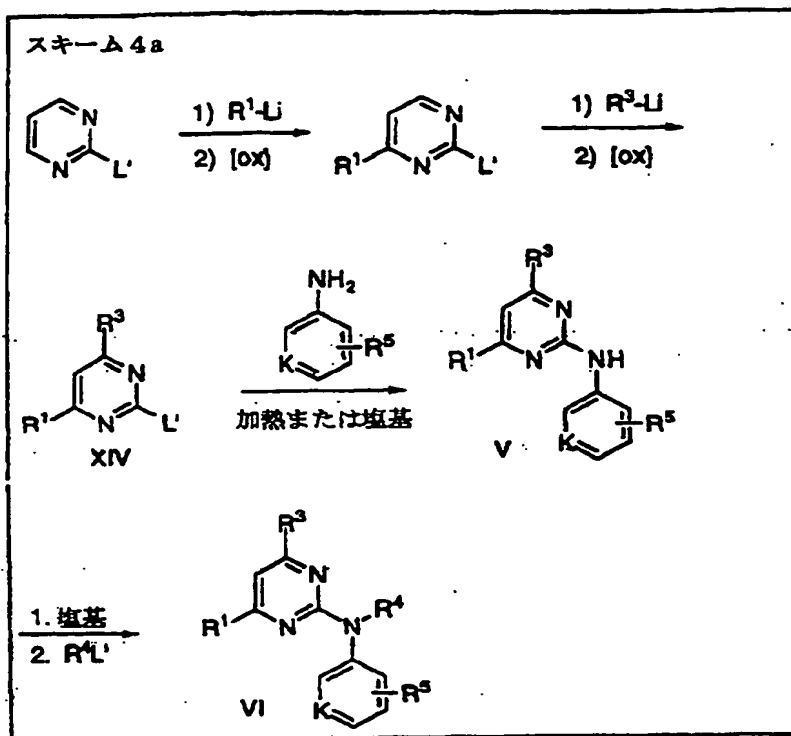


2. 4-ジクロロ-6-メチルピリミジンなどの、2つの脱離基を有するピリミ

ジン (X I I I) を、パラジウム触媒の存在下、アリールまたはヘテロアリールボロン酸で処理して、アリール化またはヘテロアリール化ピリミジン (X I V) を得た。これを、エチレングリコールもしくはメトキシエトキシエタノールなどであってこれらに限定されない高沸点溶媒中またはTHF、ジオキサン、トルエン、キシレン、もしくはDMFなどの非プロトン性溶媒中において、任意選択で水素化ナトリウムまたはLDAなどの塩基を用いることにより反応を容易にして

、  
適当なアニリンまたはヘテロアリールアミンと反応させることが好ましい。続いて、結合した化合物 (V) を上述のようにアルキル化すると、式 (I) の化合物である (V I) が得られた。この手順に必要なアニリン類は、市販品を入手してもよいし、特許出願WO95/10506 (Aldrich他) に記載される方法によって合成してもよい。

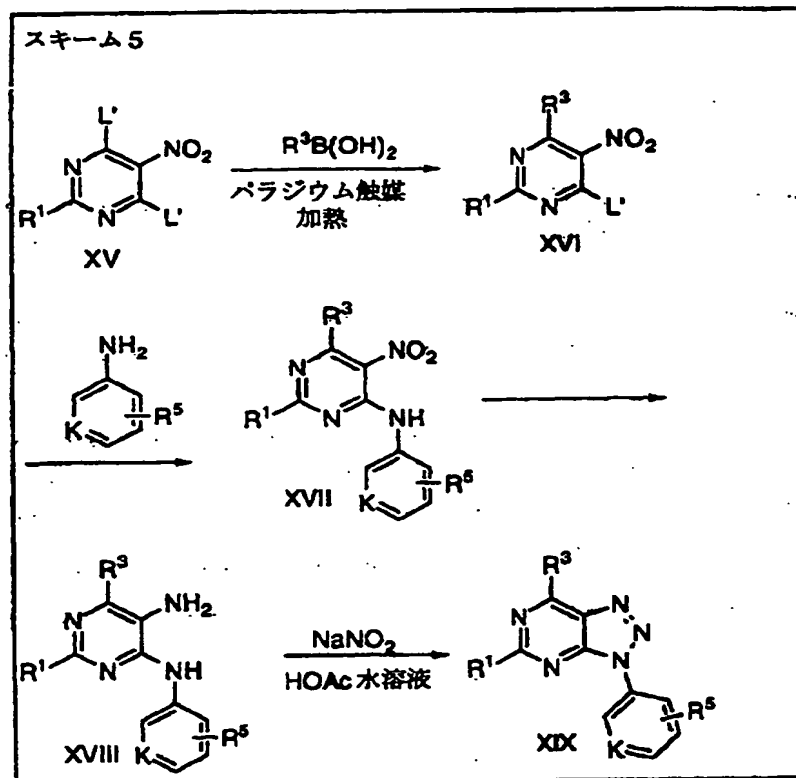
ピリミジン類である式 (I) の化合物も、スキーム4aに示すように調製することができる。



$R^1$ および/または $R^3$ は、アリールリチウム試薬またはアルキルリチウム試薬を付加しジヒドロピリミジン中間体を酸化することによって、順番はどちらでもよく4位および/または6位に結合させることができる。必要なアリールリチウム

試薬またはアルキルリチウム試薬が市販で入手できない場合には、脱プロトン化、ハロゲン-金属交換、金属交換反応などの従来の方法、またはハロゲン化物をリチウム金属で処理することによって調製することができる。Strekowskiら (J. Heterocyclic Chem., 27巻、1393ページ、1990年) によって述べられているように、2位に脱離基が存在するにもかかわらず、2位より優先して非置換の4位または6位に攻撃が起きる。前述のように、得られるピリミジン類 (XIV) をアニリンまたは複素環式アミンとカップリングさせ、N-アルキル化することにより、式 (I) の化合物 (VI) を製造することができる。

8-アザプリン類である式(1)の化合物は、スキーム5に示すようにして調製することができる。



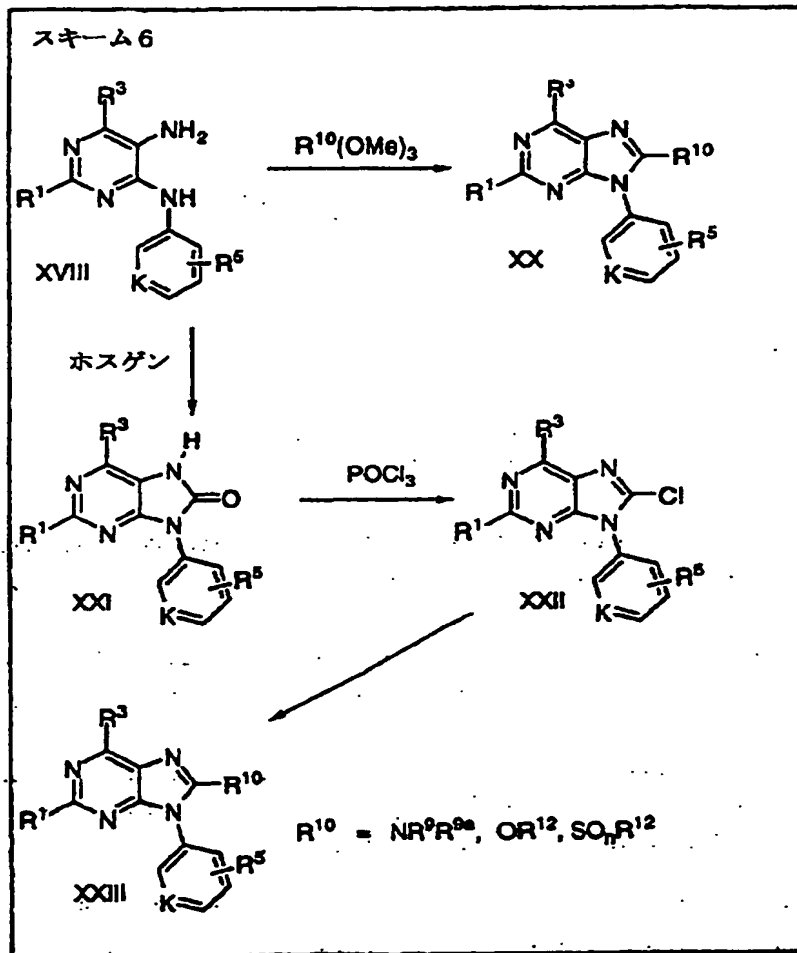
4, 6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (J. Chem. Soc., 3832 ページ, 1954年; 同書, 677ページ, 1944年) などの、2つの脱離基を有する5-ニトロピリミジン (XV) を、パラジウム触媒の存在下でアリールまたはヘテロアリールボロン酸で処理すると、アリール化またはヘテロアリール化ピリミジン (XVI) が得られた。THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、またはDMFなどであってこれらに限定されない適当な溶媒中において、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウムまたはLDAなどの塩基を任意選択で用いて反応を容易にして、これを適当なアニリンまたはヘテロアリールアミンと反応させる。結合した化合物 (XVII) のニトロ基を、触媒による水素添加によるか、塩化第一スズ、亜ジチオン酸ナトリウム、または



鉄

などの種々の還元剤で還元すると、5-アミノピリミジン (XVIIII) を得ることができる。これは、酢酸水溶液中の亜硝酸ナトリウムにより、8-アザプリン (XXI)、すなわち式 (I) の化合物に変換することができる。

プリン類は、スキーム6に示すように調製することができる。



5-アミノピリミジン (XVIIII) をオルトエステルで処理することにより、式中の  $\text{R}^{10}$  が H またはアルキルであるプリン (XX) に変換することができる。

(XVII) を、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、または炭酸ジエチル

などの試薬と反応させると、プリノン (XXI) が得られる。プリノン (XXI) をオキシ塩化リンで処理すると式 (I) の化合物である 8-クロロプリン (XXII) が得られ、続いて、当技術分野で周知の方法によって、ジアルキルアミン、ナトリウムアルコキシドなどの金属アルコキシド、または金属チオアルコキシドで処理することによりそれぞれ、8-ジアルキルアミノプリン、8-アルコキシプリン、および 8-アルキルチオプリン (XXIII) に変換することができる。続いて、8-アルキルチオプリン類は、当技術分野で周知の酸化方法によって、対応するスルホキシドおよびスルホンに変換することができる。

以下の実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。これらの実施例は、本発明を実施するために現在企図される最良の方法を示すものであり、例示を意図するものであって、本発明を制限することを意図していない。

#### 実施例 1

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-ブロモフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

パート A: 2-ブロモアセトフェノン (7 g) およびジメチルアセトアミドジメチルアセタール (14 mL) の混合物を 5 時間還流し、冷却した反応混合物を真空で濃縮した。粗反応生成物を、蒸発蒸留 (0.1 mm/150°C) により精製すると、次の反応に十分な純度である暗橙色の液体 (10.2 g) が得られた。この物質の一部を、溶離液としてヘキサン中 20% 酢酸エチルから 100% 酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによってさらに精製すると、アモルファスの黄色固体としてエナミノケトン中間体 (2 g) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz) δ 7.54 (dd, 1H, J=7.7, 1.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J=7.7, 1.1 Hz), 7.29 (dt, 1H, J=7.3, 1.1 Hz), 7.16 (dt, 1H, J=7.4, 1.1 Hz), 5.22 (s, 1H), 3.04 (bs, 6H), 2.67 (s, 3H)。

パートB：2-メトキシエタノール（30 mL）中のパートAで得られた生成物（1.09 g）と2-ブロモ-4-イソプロピルフェニルグアニジン塩酸塩（1.17 g）と炭酸ナトリウム（424 mg）との混合物を19時間還流した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水（2×）および食塩水で洗浄し、乾燥して蒸発乾固させた。塩化メチレン中50%石油エーテルを溶離液として用いて、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。アニリノピリミジン中間体が、油として得られた（337 mg）。CIマスペクトル（M+H）<sup>+</sup>=462。

パートC：乾燥ジメチルスルホキシド（9 mL）中のパートBで得られた生成物（320 mg）の溶液に、100%水素化ナトリウム（40 mg）およびヨードエタン（0.300 mL）を加えた。反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで、食塩水に注加した。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、真空で濃縮すると、黒っぽい油320 mgが得られた。この粗生成物を、塩化メチレン中50%石油エーテルで溶離する、厚さ42 mmのシリカゲルプレートによる分取薄層クロマトグラフィーによって精製した。表題化合物が、淡黄色の油として得られた（260 mg）。CI-HRMS C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>としての計算値（M+H）：488.033695。実測値：488.032196。

### 実施例 2

N-（2-ブロモ（1-メチルエチルフェニル）-N-エチル-4-（2-クロロフェニル）-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例1の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>ClBrとしての計算値：C, 59.41；H, 5.21；N, 9.456。実測値：C, 59.51；H, 5.21；N, 8.97。

### 実施例 3

N-（2-ブロモ-4-ジメチルアミノ-6-メトキシフェニル）-N-エチル-4-（2-クロロフェニル）-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例1の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。融点131~132℃。元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OClBrとしての計算値：C, 55.53；

H, 5.08; N, 11.77。実測値: C, 55.40; H, 5.17; N, 11.60。

#### 実施例4

N-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

パートA: 2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン(3.26 g, Aldrich)、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(4.00 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)(500 mg)、1M炭酸ナトリウム水溶液(22 mL)およびベンゼン(60 mL)の混合物を7時間還流した。冷却した混合物を酢酸エチルで希釈し、水層を除去した。有機層を水(2×)および食塩水で洗浄し、乾燥して真空中で濃縮した。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン類(1:5)を用い、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。アリールピリミジン中間体が、白色の固体として得られた(3.35 g)。

パートB: 乾燥トルエン(8 mL)中のパートAで得られた生成物(300 mg)と2-ブロモ-4,6-ジメトキシアニリン(275 mg)と100%水素化ナトリウム(75 mg)との混合物を5時間還流した。冷却した反応混合物中の過剰の水素化ナトリウムを、少量の水素化ナトリウムでクエンチし、混合物を水および酢酸エチル間に分配させた。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥して真空中で蒸発させ、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン類(1:4)を用い、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。アニリノピリミジン中間体が、淡黄色の油として得られた(255 mg)。CIマスペクトル  $(M+H)^+ = 4$

68, 470。

パートC: 乾燥ジメチルスルホキシド(6 mL)中のパートBで得られた生成物(250 mg)の溶液に、100%水素化ナトリウム(40 mg)およびヨードエタン(0.250 mL)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、少量のメタノールでクエンチし、次いで水に注加した。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮すると、黒っぽい

油 210mg が得られた。この粗生成物を、ヘキサン類中 25% 酢酸エチルで分離する、厚さ 42mm のシリカゲルプレートによる分取薄層クロマトグラフィーによって精製した。表題化合物が、油として得られ (150mg)、これをエーテル-石油エーテルから結晶化させると融点 137~138℃ の無色の結晶が得られた (110mg)。CI-HRMS  $C_{22}H_{22}N_3O_2F_3Br$  としての計算値 (M+H): 496.08748。実測値: 496.083703。

#### 実施例 5

N-(2-ブromo-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 4 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。融点 101.2~102.5℃。元素分析値:  $C_{23}H_{23}N_3F_3Br$  としての計算値: C, 57.75; H, 4.856; N, 8.78。実測値: C, 58.03; H, 4.90; N, 8.73。

#### 実施例 6

N-(2-ブromo-4-ジメチルアミノ-6-メトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 4 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。融点 157~158.5℃。元素分析値:  $C_{23}H_{24}OF_3Br$  としての計算値: C, 54.23; H, 4.759; N, 11.00。実測値: C, 53.78; H, 4.74; N, 10.75。

#### 実施例 7

N-(2-ブromo-4-(1-メチルエチル))-N-エチル-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 4 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。元素分析値:  $C_{23}H_{23}N_3F_3Br$  としての計算値: C, 57.75; H, 4.856; N, 8.78。実測値: C, 58.01; H, 4.71; N, 8.76。

実施例 8

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 4 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。元素分析値：C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub>Br としての計算値：C, 57.75；H, 4.856；N, 8.78。実測値：C, 57.66；H, 4.78；N, 8.68。

実施例 9

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 4 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>FBr としての計算値：C, 61.69；H, 5.41；N, 9.819。実測値：C, 61.56；H, 5.12；N, 9.73。

実施例 10

N-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

パート A：エーテル 10 mL 中の 2-ブロモ-4,6-ジメトキシアニリン (1.16 g) の溶液に、1 N の HCl / エーテル 6 mL を加えた。沈殿が生成し、混合物を濃縮乾固した。この固体にエタノール (20 mL)、水 (20 mL)、およびシアナミド (673 mg) を加え、反応物を 90 分間加熱還流した。4 M HCl / ジオキサン (2 mL) およびシアナミド (673 mg) を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を真空で除去し、残渣を 1 M の pH 7 緩衝液 (100 mL) およびエーテル (100 mL) に溶かした。層を分離し、水層をエーテルで 2 回 (それぞれ 100 mL) 洗浄した。固体水酸化ナトリウムで水層の pH を 13 に調整し、塩化メチレンで 3 回 (それぞれ 100 mL) 抽出し、これを合わせて濃縮乾固すると、(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)グアニジンが得られた (1.33 g)。

(47)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  6.80 (d, 1H,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.53 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 4.62 (ブロード s, 4H), 3.85 (s, 6H).

パートB: パートAの生成物を用い、実施例1の生成物と同様の方法で表題化合物を調製した。元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClBr}$  としての計算値: C, 54.50; H, 4.57; N, 9.08; Cl, 7.66。実測値: C, 54.21; H, 4.65; N, 8.82; Cl, 7.95。

#### 実施例 11

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-ニトロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例1の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。元素分析値:  $\text{C}_{22}$

$\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$  としての計算値: C, 58.03; H, 5.09; N, 12.30; Br, 17.55。実測値: C, 57.99; H, 5.06; N, 12.17; Br, 17.45。

#### 実施例 12

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-アミノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン

実施例11の生成物(778mg)、メタノール(40.5mL)、酢酸(13.5mL)および鉄粉(382mg)を加熱還流し、6時間機械的に攪拌した。さらに鉄粉(1.15g)を加え、反応物をさらに2時間加熱還流した後、冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮すると粘稠な黒色の油になった。酢酸エチル(200mL)および水(100mL)を加え、攪拌し、セライトを通して濾過した。層を分離し、酢酸エチルを $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮すると粘稠な黄色の油になった(754mg)。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン(1:9)を用い、この油のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。灰色がかった白色の固体として表題化合物が得られた(526mg)。CI-HRMS  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{Br}$  としての計算値 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 425.134083。実測値: 425.13185

0。

### 実施例 13

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-メチルアミノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製および  
N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-ジメチルアミノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 12 で得られた生成物 (288 mg)、アセトニトリル (20 mL)、硫酸ジメチル (128 mg)、および炭酸ナトリウム (114 mg) を 4 時間加熱還流した。反応物を濃縮し、塩化メチレン (20 mL) および水 (20 mL) に溶かした。層を分離し、水層を塩化メチレン (20 mL) で再び抽出した。合わせ

た有機層を乾燥し、濃縮すると、黄色の泡が得られ (297 mg)、酢酸エチル/ヘキサン (1:9) を用い、シリカゲルクロマトグラフィーを行うと、N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-メチルアミノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン (61 mg) および N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-ジメチルアミノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン (55 mg) が得られた。CI-HRMS  $C_{23}H_{28}N_4Br$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 439.149733。実測値: 439.148138。(N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-メチルアミノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン)。CI-HRMS  $C_{24}H_{30}N_4Br$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 453.165383。実測値: 453.163184。(N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-ジメチルアミノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン)。

### 実施例 15

N-(2,4-ジブロモフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 1 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。CI-HRMS



$C_{20}H_{17}N_3F_3Br_2$ としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 513.974130。実測値: 513.972790。

#### 実施例 16

N-(4-アセチル-2-ブロモフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 15 の生成物 (515 mg)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン) Pd(II) (19 mg)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) Pd(0) (27 mg) を丸底フラスコ中で混ぜ、排気して、窒素でパージした (3 ×)。

蒸留トルエン (2.5 mL) を加え、排気して、窒素でパージした (2 ×)。1-エトキシビニルトリー-n-ブチルスズ (0.41 mL) を加え、排気して、窒素でパージし (1 ×)、18 時間加熱還流した。溶媒を真空で除去した。エーテル (15 mL) および 10% フッ化カリウム (水溶液) を加えて 15 分間攪拌し、濾過して層を分離した。エーテル層を  $MgSO_4$  で乾燥して濃縮乾固すると、表題化合物 (257 mg) が得られた。CI-HRMS  $C_{22}H_{20}N_3OF_3Br$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 478.074183。実測値: 478.072218。

#### 実施例 17

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(3-コリジル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 1 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。CI-HRMS  $C_{24}H_{30}N_4Br$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 453.165383。実測値: 453.164255。

#### 実施例 18

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-シアノフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 1 の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。CI-HRMS  $C_{23}H_{24}N_4Br$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 435.118433。実測値: 435.119074。

実施例 19

N-[2-ブromo-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-テトラゾロフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 18 で得られた生成物 (131 mg)、塩化トリメチルスズ (150 mg)、アジ化ナトリウム (50 mg)、およびトルエン (2 mL) を 18 時間加熱還流した。反応物を濃縮乾固し、塩化メチレン (10 mL) および水 (10 mL) に溶かして濾過した。有機層を濃縮乾固した。酢酸エチル/ヘキサン (2:5) から、酢酸エチル、さらにメタノール/塩化メチレン (1:19) を用い、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、表題化合物 (50 mg) が得られた。CI-HRMS  $C_{23}H_{25}N_7^{81}Br$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 480.133434。実測値: 480.131722。

実施例 20

N-[2-ブromo-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2-カルボキシフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 18 で得られた生成物 (75 mg) および濃 HCl (水溶液) (5 mL) を 18 時間加熱還流し、濃縮乾固した。溶離液として酢酸エチル (20%~80%) /ヘキサンおよびメタノールを用い、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。生成物を再結晶すると、融点 209~210°C の表題化合物 (12.1 mg) が得られた。CI-MS (M+H)<sup>+</sup>, 456.2, 100%。

実施例 21

N-(2-ブromo-4-メチルチオフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 15 で得られた生成物 (450 mg)、ジメチルスルホキシド (12 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) Pd(0) (40 mg)、およびナトリウムチオメトキシド (61 mg) を 18 時間加熱還流した。反応物を冷却し、溶かし、酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) 間に分配させた。酢酸エチルを食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、表題化合物 (90 mg) が得られた。CI

HRMS  $C_{21}H_{20}N_3F_3SBr$  としての計算値  $(M+H)^+$ : 482.051340。実測値: 482.051434。

#### 実施例 22

N-(2-ブロモ-4-メチルスルホニルフェニル)-N-エチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例 21 で得られた生成物 (75 mg)、85% m-クロロ過安息香酸 (63 mg)、および塩化メチレン (1 mL) を室温で 18 時間攪拌し、次いで、1 M 亜硫酸ナトリウム (水溶液) (1 mL) でクエンチした。混合物を塩化メチレン (10 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (水溶液) (10 mL) 間に分配させ、有機層を濃縮乾固した。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1:1) を用い、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、表題化合物 (60 mg) が得られた。CI-HRMS  $C_{21}H_{20}N_3O_2F_3SBr$  としての計算値  $(M+H)^+$ : 514.041170。実測値: 514.043197。

#### 実施例 23

N-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-N-エチル-4-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

パート A: アニソール (2.16 g)、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、4.0 mL)、および乾燥エーテル (4.0 mL) を室温で 18 時間攪拌した。エーテル (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) を加えて 2-メトキシフェニルリチウムの 0.47 M 溶液 (21.12 mL) とし、このうち 0.47 mL を、乾燥エーテル (37 mL) に溶かした 2-クロロ-4-メチルピリミジン (0.71 g、Strekowski ら (J. Heterocyclic Chem., 27 巻、1393 ページ、1990 年) による記載のように調製) に加え、-30°C で 30 分間および 0°C で 2 時間攪拌した。酢酸 (515  $\mu$ L)、水 (36  $\mu$ L) およびテトラヒドロフラン (5 mL) で反応物をクエンチした。2.

3

ージクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (1.31 g) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶かして反応物に加え、次いで20分間攪拌した。1 N水酸化ナトリウム (水溶液) (10 mL) を0℃で加え、反応物を1 N水酸化ナトリウム (3 × 10 mL) で洗浄した。シリカゲルを通して有機層を濾過し、濃縮乾固すると、2-クロロ-6-メチル-4-(2-メトキシフェニル) ピリミジン (0.72 g) が得られた。

パートB: トルエン (5 mL) に溶かした2-ブロモ-4, 6-ジメトキシアニリン (348 mg) に、水素化ナトリウム (180 mg, 60%油中) を加えた。反応物を室温で5分間攪拌し、パートAの生成物 (352 mg) を加えて4時間加熱還流した。反応物を室温まで冷却し、水 (20 mL) をゆっくりと加えた。混合物を酢酸エチル (40 mL) で抽出し、これを乾燥して濃縮すると褐色の油 (538 mg) が得られた。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (3:7) を用い、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、N-(2-ブロモ-4, 6-ジメトキシフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン (72 mg) が得られた。

パートC: パートBで得られた生成物を用い、実施例1のパートCの生成物と同様の方法により表題化合物を調製した。CI-HRMS  $C_{22}H_{25}N_3O_3Br$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 458.107928。実測値: 458.107363。

#### 実施例 25

N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

パートA: 2-ブロモメシチレン (1.49 g)、乾燥エーテル (45 mL)、およびt-ブチルリチウム (1.5 M, 9 mL) を-78℃で10分間攪拌し、乾燥エーテル (10 mL) に溶かした2-クロロ-4-メチルピリミジン (64

3 mg) を加えた。反応物を-30℃で1.5時間攪拌し、酢酸 (386 μL)、水 (23 μL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物でクエンチした。テトラヒドロフラン (10 mL) に溶かした2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシア

ノー1, 4-ベンゾキノン (1.25 g) を反応物に加え、次いで15分間攪拌し、1N水酸化ナトリウム (50 mLで3回) 洗浄し、乾燥し、濃縮した。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1:9) を用い、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、白色の固体として2-クロロ-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン (0.99 g) が得られた。

パートB: パートAで得られた生成物 (740 mg)、2-ブロモ-4-イソプロピルアニリン (707 mg) およびエチレングリコール (4 mL) を1時間加熱還流し、酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) に溶かした。層を分離し、酢酸エチルを1N水酸化ナトリウム (水溶液) (20 mLで2回) で洗浄し、乾燥して濃縮した。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1:9) を用い、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、N-[2-ブロモ-4-(1-メチルエチル) フェニル]-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミン (550 mg) が得られた。

パートC: パートBの生成物を用い、実施例1のパートCの生成物と同様の方法により表題化合物を調製した。元素分析値:  $C_{25}H_{30}N_3Br$  としての計算値: C, 66.37; H, 6.68; N, 9.297。実測値: C, 66.39; H, 6.64; N, 9.19。

#### 実施例 26

N-(2, 4-ジブロモフェニル)-N-エチル-4-(2-メチルチオフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例25の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。CI-HRMS  $C_{20}H_{20}N_3SBr$  計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 491.974467。実測値: 491

974770。

#### 実施例 27

N-(2, 4-ジブロモフェニル)-N-エチル-4-(2-メチルスルホニルフェニル)-6-メチル-2-ピリミジンアミンの調製

実施例26の生成物 (740 mg)、m-クロロ過安息香酸 (85%、609 mg)

g)、および塩化メチレン (10 mL) を室温で18時間攪拌し、次いで、1 M 亜硫酸ナトリウム (水溶液) (5 mL) でクエンチした。混合物を塩化メチレン (40 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (水溶液) (40 mL) 間に分配させ、有機層を濃縮乾固した。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1:1) を用い、粗生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行うと、表題化合物 (473 mg) が得られた。CI-HRMS  $C_{20}H_{20}N_3O_2SBr$  としての計算値 (M+H)<sup>+</sup>: 523.964296。実測値: 523.966054。

#### 実施例 28

N-(2-ブromo-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-1,3,5-トリアジン-2-アミンの調製

パートA: 臭化メチルマグネシウム (300 mmol, エーテル中 3M, Aldrich) を、N<sub>2</sub>下、-20°Cで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) 中の塩化シアニド (12.9 g, 69.9 mmol) の溶液に滴下して加えた。添加は10分で終了した。-20°Cで4.5時間、攪拌を続けた。反応温度を-15°C以下に制御しながら、水 (36 mL) を滴下して加えた。反応混合物を室温にした。反応混合物に硫酸マグネシウム (40 g) を加え、1時間放置した。反応混合物を濾過してストリッピングすると、黄色の固体 (11.06 g) が残った。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, シリカ) を用いて精製すると、白色の固体として2,4-ジクロロ-6-メチル-1,3,5-トリアジン (7

4.4 g) が収率65%で得られた。

パートB: 2,4-ジクロロ-6-メチル-1,3,5-トリアジン (3 g, 18.29 mmol)、2-ブromo-N-エチル-4-イソプロピルアニリン (6.07 g, 25.07 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.2 g, 25.07 mmol) を、N<sub>2</sub>下、ジオキサン (60 mL) に溶かし、3時間還流した。溶媒をストリッピングし、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, シリカ) を用いて精製すると、透明の油としてN-(2-ブromo-

4-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-クロロ-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン (4.58 g) が収率68%で得られた。

パートC: N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-クロロ-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン(370mg)、2, 4-ジクロロフェニルボロン酸(210mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg)、1M炭酸ナトリウム水溶液(2mL)、エタノール(0.75mL)およびベンゼン(6mL)の混合物を10時間還流した。冷却した混合物を酢酸エチルで希釈し、水層を除去した。有機層を水および食塩水で洗浄し、乾燥し、真空で濃縮した。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン類(1:9)を用い、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。純粋な無色で粘稠な油として表題化合物が得られ(210mg)、放置して結晶化し、石油エーテルで粉末化して無色の結晶とした(82mg)。元素分析値:  $C_{21}H_{21}N_4Cl_2Br$ としての計算値: C, 52.52; H, 4.417; N, 11.67。実測値: C, 52.79; H, 4.34; N, 11.40。

#### 実施例29

N-(2-ブロモ-4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンの調製

実施例28の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。 $CI-HRMS$   $C_{22}H_{23}N_4F_3Br$ としての計算値(M+H): 479.105818。実測値: 479.104501。

#### 実施例30

N-(4-ジメチルアミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-エチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンの調製

実施例28の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。元素分析値:  $C_{22}H_{21}N_5F_6$ としての計算値: C, 56.29; H, 4.519; N, 14.92。実測値: C, 56.14; H, 4.53; N, 14.87。

実施例 3 1

4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5,6-トリメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの調製

4-クロロ-2,5,6-トリメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(425mg、特許出願WO94/13676におけるY. L. Chenによる記載のように調製)、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(310mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg)、1M炭酸ナトリウム水溶液(2mL)、エタノール(0.75mL)およびベンゼン(6mL)の混合物を6時間還流した。冷却した混合物を酢酸エチルで希釈し、水層を除去した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、乾燥し、真空で濃縮した。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン類(1:3)を用い、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。ガラスとして表題化合物が得られ(300mg)、結晶化させてエーテルで粉末化すると、融点176.5~177.5℃の結晶が得られた。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub>としての計算値: C、70.91; H、5.71; N、9.92。実測値: C、70.69; H、5.72; N、9.84。

実施例 3 2

6-(2-)-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-8-アザプリンの調製

パートA: 4,6-ジクロロ-2-メチル-5-ニトロピリミジン(10g、48mmol)をDMSO/水(480ml/48ml)に溶かし、続いて2,4,6-トリメチルアニリン(7.43ml、52.8mmol)を30分にわたって注射器により滴下して加えた。反応物を室温で18時間攪拌し、濾過した。濾液の体積が600mlに達するまで固体を水で洗浄した。アリコート150mlをとり、水1.5リットルおよび飽和食塩水100mlで希釈し、塩化メチレン4×100mlで抽出した。この手順を繰り返し、残りの濾液を処理した。



合わせた有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の固体についてシリカゲル（350 g、97/3の塩化メチレン/メタノール）でのクロマトグラフィーを行うと、所望の黄色結晶生成物、10.53 g（76%）が得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  12.23 (b s, 1H), 10.60 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.34 (2, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 6H)。

パートB：オキシ塩化リン（20 mL）中のパートAで得られた生成物（1.50 g）の溶液を90°Cで35分間加熱した。過剰のオキシ塩化リンのバルクをロータリーエバポレータで除去し、残った粘稠な油を氷水と共に激しく攪拌すると、褐色の固体（1.29 g）が得られ、これを精製することなく次の反応に用いた。

パートC：パートBで得られた生成物（1.23 g）をメタノール（30 mL）および酢酸（1.5 mL）の混合物に溶かした。この0°Cでの溶液に鉄粉（0

78 g）を加え、混合物をまず室温とし、次いで2.5時間還流した。鉄粉（0.78 g）および酢酸（1.5 mL）をさらに加え、還流をさらに1.5時間続けた。冷却した反応混合物を濾過助剤のパッドを通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を真空で濃縮し、酢酸エチルおよび水間に分配させ、水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し真空で濃縮すると、褐色固体になった。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン類1：1）により、ジアミノピリミジン中間体（0.56 g）が得られた。

パートD：塩化メチレン（10 mL）中のパートCで得られた生成物（0.56 g）および50%酢酸水溶液（8 mL）の2相混合物に、水（1 mL）中の亜硝酸ナトリウム（152 mg）の溶液を滴下して加えた。30分間激しく攪拌した後、反応混合物を水に注加し、塩化メチレンで2回抽出した。合わせた抽出液

を食塩水で洗浄し、乾燥して蒸発させると、淡褐色の固体として6-クロロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-8-アザプリン(0.50 g)が得られ、これを精製することなく次の反応に用いた。

パートE: 6-クロロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-8-アザプリン(450 mg)、2-メチルフェニルボロン酸(234 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(120 mg)、1M炭酸ナトリウム水溶液(2.6 mL)、エタノール(1.2 mL)およびベンゼン(8 mL)の混合物を2時間還流した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)50 mgをさらに加え、混合物を一夜還流した。冷却した混合物を酢酸エチルで希釈し、水層を除去した。有機層を水および食塩水で洗浄し、乾燥し、真空で濃縮した。溶離液としてまず塩化メチレン、次いで塩化メチレン中2%メタノールを用い、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。黄色の固体として表題化合物が得られ(364 mg)、エーテル/石油エーテルから再結晶した(215 mg)、融点140.5~141.7°C。元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>としての計算値: C, 73.44; H, 6.16; N, 20.39。

実

測値: C, 73.23; H, 6.22; N, 20.35。

### 実施例 33

6-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-8-アザプリンの調製

実施例 32の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。融点166.8~168.2°C。元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>としての計算値: C, 60.31; H, 4.30; N, 17.58。実測値: C, 59.75; H, 4.40; N, 17.33。

### 実施例 34

6-(2-メチルフェニル)-2-メチル-9-(2-クロロ-4, 6-ジメトキシフェニル)-8-アザプリンの調製

実施例 32の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。融点172.9

～173～8℃。元素分析値：C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Clとしての計算値：C, 60.68; H, 4.58; N, 17.69。実測値：C, 60.18; H, 4.54; N, 17.38。

#### 実施例35

6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-8-アザプリンの調製

実施例32の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。融点138.6～139.3℃。元素分析値：C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>F<sub>3</sub>としての計算値：C, 63.47; H, 4.51; N, 17.62。実測値：C, 63.41; H, 4.51; N, 17.64。

#### 実施例36

9-(2-ブromo-4,6-ジメトキシフェニル)-7,9-ジヒドロ-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8H-プリン-8-オンの調製

パートA：ベンゼン(50mL)中の4,6-ジクロロ-2-メチル-5-ニトロピリミジン(3.12g、15mmol、j. Chem. Soc., 3832ページ、1954年; 同書、677ページ、1944年)と2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(3.42g、18mmol)とに、1M炭酸ナトリウム水溶液(20mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム500mgを加えた。この混合物を4.5時間還流し、次いで、酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン類中10%酢酸エチル次いでヘキサン類20%酢酸エチル)により、淡黄色の固体として4-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピリミジン(1.90g)が得られた。CIマスマスペクトル(M+H)<sup>+</sup>=318.0。

パートB：ジオキサン(90mL)中のパートAで得られた生成物(2.89g)と2-ブromo-4,6-ジメトキシアニリン(2.59g)とジイソプロピルエチルアミン(1.89mL)とを一夜還流した。冷却した溶液を水に注加し

、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。暗色の油のシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン類中10%酢酸エチル次いで50%酢酸エチル）を行うと、橙色のアモルファス固体4.5 gが得られた。酢酸エチル／エーテル／石油エーテルから再結晶すると、融点146.8~147.8℃の橙色の固体として4-（2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル）アミノ-2-メチル-5-ニトロ-6-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン3.08 gが得られた。元素分析値：C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>Br<sub>1</sub>としての計算値：C, 46.80；H, 3.14；N, 10.92。実測値：C, 46.76；H, 3.

15；N, 10.76。

パートC：パートBで得られた生成物（2.84 g）、鉄やすり粉（5 g）、酢酸（7 ml）、およびメタノール（100 ml）の混合物を還流した。t l cにより、反応の発生が認められないときには、少量のHClで処理した鉄やすり粉を反応混合物に加えた。2.5時間の還流の後、冷却した反応混合物を濾過助剤を通して濾過した。濾過パッドをメタノールおよび塩化メチレンで洗浄し、合わせた濾液を真空で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルおよび水間に分配させ、水層を酢酸エチルで再び抽出し、合わせた抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。橙色の固体を酢酸エチルに再び溶かし、この溶液を重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄して真空で濃縮すると、橙色の固体として5-アミノ-4-（2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル）アミノ-2-メチル-6-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）-ピリミジン1.84 gが得られ、これを精製することなくパートDに用いた。この物質の一部を酢酸エチル／ヘキサン類から再結晶すると、白色の固体が得られた。CIマスマスペクトル（M+H）<sup>+</sup>=483.1。

パートD：パートCで得られた生成物（250 mg）、ホスゲン（1.93 Mトルエン溶液2.7 ml）、および乾燥トルエン（6 ml）の混合物を30分間還流した。冷却した混合物を水に注加し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。シリカゲルでの分取

TLC (3/1 酢酸エチル/ヘキサン類) によりこの粗生成物を精製すると、融点 255~256℃の固体として表題化合物 (128mg) が得られた。CI-HRMS  $C_{21}H_{17}N_4O_3F_3Br$  としての計算値(M+H): 509.044。実測値: 509.044742。

#### 実施例 37

9-(2-ブromo-4,6-ジメトキシフェニル)-7,9-ジヒドロ-2,7-ジメチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル-8H-プリン-8-

#### オンの調製

アセトン (5ml) 中の実施例 36 のパートDで得られた生成物 (107mg) に、粉末の水酸化カリウム (24mg) およびヨウ化メチル (0.027ml) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物を水 (15ml) および飽和塩化ナトリウム (5ml) に溶かし、これを酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮すると油となり、これをエーテルで結晶化させた。エーテルから再結晶すると、融点 199~200℃の白色の結晶性固体として表題化合物 (74mg) が得られた。元素分析値:  $C_{22}H_{18}N_4O_3F_3Br$  としての計算値: C, 50.49; H, 3.477; N, 10.71。実測値: C, 50.81; H, 3.58; N, 10.34。

#### 実施例 38

9-(2-ブromo-4,6-ジメトキシフェニル)-2,8-ジメチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル) プリンの調製

塩化メチレン (4ml) 中の実施例 36 のパートCで得られた生成物 (200mg) に、ジオキサン (0.5ml) およびオルト酢酸トリエチル (4ml) 中 4Mの塩化水素を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムに注加した。この混合物を塩化メチレンで2回抽出し、合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥して真空中で濃縮すると、淡褐色の固体になった。

この物質をキシレン (20ml) と混ぜ、一夜還流した。冷却した混合物を真

空で濃縮し、まずヘキサン類中50%酢酸エチル、次いでヘキサン類中70%酢酸エチルを用いて、粗反応生成物のシリカゲルクロマトグラフィーを行った。エーテルから2回再結晶すると、融点149~150℃の無色の結晶として表題化合物が得られた(70mg)。元素分析値：C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>F<sub>3</sub>BrO<sub>2</sub>としての計算値：C, 52.09; H, 3.586; N, 11.04。実測値：C, 51.78; H, 3.64; N, 10.94。

#### 実施例39

9-(2-ブロモ-4,6-ジメトキシフェニル)-2-メチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル)-8-アザプリンの調製

塩化メチレン(10mL)中の実施例36のパートCで得られた生成物(250mg)および50%酢酸水溶液(4mL)に、水(0.5mL)中の亜硝酸ナトリウム(40mg)の溶液を滴下して加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、水に注加した。これを塩化メチレンで2回抽出し、合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥して真空濃縮すると、橙色の固体になった(235mg)。まずエーテルから再結晶し、次いで酢酸エチル-ヘキサンから再結晶すると、融点157.8~158.3℃の無色の固体(130mg)が得られた。元素分析値：C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>F<sub>3</sub>BrO<sub>2</sub>としての計算値：C, 48.60; H, 3.069; N, 14.17。実測値：C, 48.77; H, 3.15; N, 13.98。

#### 実施例40

9-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-2-メチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル)-8-アザプリンの調製

実施例39の生成物と同様の方法で、表題化合物を調製した。融点152.2~153.2℃。元素分析値：C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>としての計算値：C, 52.96; H, 3.607; N, 14.70。実測値：C, 52.95; H, 3.52; N, 14.65。

#### 実施例41

9-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-7,9-ジヒドロ-2,7-ジメチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル)-8H-プリン-8-オ

## ンの調製

パートA：テトラヒドロフラン（20 mL）中の実施例36のパートAで得られた生成物（1.9 g）と2-ブロモ-4-イソプロピルアニリン（1.5 g）とを5時間還流した。冷却した溶液を酢酸エチルで希釈し、希重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。エーテルおよび石油エーテルの混合物で粉末化すると、橙色の結晶として所望の生成物（2.63 g）が得られ、これをパートBで直接用いた。この物質の一部をイソプロパノールから再結晶すると、融点145.5～146.5℃の橙黄色結晶として4-（2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル）アミノ-2-メチル-5-ニトロ-6-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジンが得られた。元素分析値：C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>BrIとしての計算値：C, 50.92；H, 3.66；N, 11.31。実測値：C, 50.91；H, 3.55；N, 11.10。

パートB：ジオキサン（50 mL）中のパートAで得られた生成物（1.0 g）に、水（50 mL）、濃アンモニア水溶液（3 mL）、および亜ジチオン酸ナトリウム（2.78 g）を順次加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を水に注加し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、真空で濃縮した。粗製の油のシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン類中25%酢酸エチル、次いでヘキサン類中50%酢酸エチル）を行うと、灰色がかった白色の固体として5-アミノ-4-（2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル）アミノ-2-メチル-6-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）-ピリミジンが得られた（350 mg）。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>）, 300 MHz）δ 8.57（d, 1H, J=8.8 Hz）, 7.82（d, 1H, J=7.7 Hz）, 7.63（m, 3H）, 7.42（m, 2H）, 7.24（m, 1H）, 2.87（m, 1H）, 2.83（bs, 2H）, 2.59（s, 3H）, 1.26（d, 6H, J=7.0 Hz）。

パートC：パートBで得られた生成物（200 mg）、ホスゲン（1.93 Mトルエン溶液2.2 mL）、および乾燥トルエン（6 mL）の混合物を2時間還流

した。冷却した混合物を水に注加し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮すると、灰色がかった白色の固体として9-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-7,9-ジヒドロ-2-メチル-6-(2-トリフルオロメチル)フェニル-8H-プリン-8-オンが得られ(250mg)、これを精製することなくパートDに用いた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), 300MHz) δ 8.17 (bs, 1H), 7.83 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.15~7.7 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (d, 6H, J=6.5Hz)。

パートD: アセトン(5ml)中のパートCで得られた生成物(174mg)に、粉末の水酸化カリウム(39mg)およびヨウ化メチル(0.044ml)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。粗生成物を水(20ml)および飽和塩化ナトリウム(5ml)に溶かし、これを酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して真空で濃縮した。白色の固体生成物のシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン類中33%酢酸エチル、次いでヘキサン類中50%酢酸エチル)を行うと、固体158mgが得られ、これをエーテル/石油エーテルから再結晶すると、融点163~164℃の白色結晶性固体として表題化合物103mgが得られた。元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>F<sub>3</sub>B<sub>r</sub>1としての計算値: C, 54.67; H, 3.99; N, 11.09。実測値: C, 54.71; H, 4.09; N, 10.97。

#### 調製A

##### 2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸

-78℃での乾燥THF(150mL)中の2-ブロモ-(トリフルオロメチル)ベンゼン(18.2mL, 0.133モル)を攪拌し、25分にわたってn-ブチルリチウム(2.5Mヘキサン類溶液60mL, 0.147モル)を滴下して加えた。溶液を-78℃で1時間攪拌し、次いでTHF(50mL)中のホウ酸トリイソプロピル(37mL)を-78℃で30分にわたって滴下して加えた。冷却浴を取り去り、反応混合物を周囲温度で一夜攪拌した。次いで、溶液を

0℃まで冷却し、1N塩酸水溶液で酸性とした。得られた混合物をエーテルで2



回抽出し、合わせた抽出液を1N水酸化ナトリウムで2回抽出した。合わせた水性抽出液を1N塩酸でpH2の酸性とし、エーテルで2回抽出した。合わせた抽出液を塩化マグネシウムで乾燥し、真空で濃縮すると、白色の固体が得られた(20.95g)。水から2回再結晶すると、無色の固体として表題化合物が得られた(11.35g)。

### 有用性

#### 生理学的活性評価のためのCRF-R1受容体結合アッセイ

以下に、標準的結合アッセイで使用するクローニングしたヒトCRF-R1受容体含有細胞膜の単離について記述し、アッセイそれ自体についても記述する。

メッセンジャーRNAをヒト海馬から単離した。オリゴ(d t) 12-18を用いてmRNAを逆転写し、コード領域を開始コドンから終結コドンまでPCRによって増幅した。得られたPCR断片をpGEMVのEcoRV部位にクローニングし、XhoI+XbaIを用いてそこから挿入物を再生利用して、ベクター-pm3ar (これにはCMVプロモーター、SV40' t' スプライスおよび初期ポリAシグナル、エプスタイン・バールウイルス複製起点、ならびにハイグロマイシン選択マーカが含まれる)のXhoI+XbaIの中にクローニングした。こうして得たphchCRFRと呼ばれる発現ベクターを293EBNA細胞にトランスフェクションし、400μMのハイグロマイシンの存在下で、エピソードを保持している細胞を選択した。ハイグロマイシンによる4週間の選択に耐えて生存した細胞をプールし、懸濁液中での生長に適応させた後、後述する結合アッセイのための膜生成に使用した。次いで、懸濁細胞約 $1 \times 10^8$ 個を含有するそれぞれのアリコートを送心分離してペレット状にし、凍結した。

hCRFR1受容体でトランスフェクトされた293EBNA細胞を含有する前記凍結ペレットを、結合アッセイ用に、氷温の組織緩衝液(50mMのHEPES緩衝液、pH7.0、10mMのMgCl<sub>2</sub>、2mMのEGTA、1μg/

lのアプロチニン、1μg/lのロイペプチンおよび1μg/mlのペプスタチン(含有)10ml中でホモジナイズする。ホモジネートを40,000×gで12分間遠心分離し、得られたペレットを組織緩衝液10ml中で再度ホモジナ

イズする。さらに40,000×gで12分間遠心分離した後、ペレットをタンパク質濃度が360μg/mlになるまで再度懸濁し、アッセイに使う。

結合アッセイは96ウェル・プレート内で行い、各ウェルの容積は300μlである。各ウェルに、希釈検査薬（薬物の最終濃度は $10^{-10}$ ~ $10^{-5}$ Mの範囲）50μl、 $^{125}\text{I}$ -ヒツジ-CRF ( $^{125}\text{I}$ -o-CRF)（最終濃度150pM）100μlおよび前記細胞ホモジネート150μlを添加する。次いで、プレートを室温で2時間培養し、その後適当な細胞回収器を使用して培養物をGF/Fフィルタ（予め0.3%ポリエチレンイミンで濡らしておく）で濾過する。フィルタを氷温の組織緩衝液で2度ゆすいだ後、各フィルタを取り外し、ガンマ計数器でそれらの放射能を評価する。

検査薬の希釈を変えて、細胞膜への $^{125}\text{I}$ -o-CRF結合阻害曲線を、相互曲線フィットプログラムLIGANDで[P. J. MunsonおよびD. Rodbard, Anal. Biochem. 107:220(1980年)]分析する。このプログラムによって阻害を表すK<sub>i</sub>値が得られ、それらの値は生理活性の評価に使用される。

CRFの阻害を表すK<sub>i</sub>値が約10000nM未満であれば、その化合物は活性であるとみなされる。

#### CRF-刺激性アデニル酸シクラーゼ活性の阻害

CRF-刺激性アデニル酸シクラーゼ活性の阻害をG. Battagliaらによるシナプス(Synapse)1:572(1987年)に記載の通りに実施した。手短に言えば、37℃で10分間、Tris-HCl(37℃でpH7.4)を100mM、MgCl<sub>2</sub>を10mM、EGTAを0.4mM、0.1%BSA、イソブチルメチルキサンチン(IBMx)1mM、ホスホクレアチンキナーゼを250単位/ml、クレアチンリン酸を5mM、グアノシン5'-三リン酸を100mM、oCRFを100nM、アンタゴニストペプチド(濃度範囲1

$10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ m)および元の湿潤質量で0.8mgの組織(タンパク質約40~60mg)を含有する緩衝液200ml中で、アッセイを実施した。反応は、1

mMのATP/[<sup>32</sup>P] ATP (約2~4mCi/管)を添加して開始し、50 mMのトリス-HCL 100ml、45mMのATPおよび2%ドデシル硫酸ナトリウムを添加して終了した。cAMPの回収をモニタするために、分離の前に各管に[<sup>3</sup>H] cAMP (約40,000dpm) 1μlを添加した。[<sup>32</sup>P] ATPからの[<sup>32</sup>P] cAMPの分離は、Dowexおよびアルミナカラムで順次溶離して実施した。回収率は一貫して80%以上であった。

本発明の化合物の一部はこのアッセイで試験し、活性であることが判明した。

#### 生体内 (in vivo) 生物アッセイ

本発明の化合物の生体内活性は、当業界内で利用できかつ容認される生物アッセイであればいずれを用いても評価できる。これら試験の実例には、聴覚刺激試験、階段上り試験および慢性投与試験が含まれる。本発明の化合物を試験するのに有用なこれらおよびその他のモデルについては、C. W. BerridgeとA. J. Dunnの、脳研究概説 (Brain Research Reviews) 15:71 (1990年) に概要がある。

化合物は齧歯類動物または小哺乳動物のいずれの種でも試験できよう。本明細書中でのアッセイの開示は、本発明の実施態様を限定しようとするものではない。

本発明の化合物は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子および/または副腎皮質刺激ホルモン放出因子の受容体に関連する異常症の治療において有用性を有する。これには、情動障害、不安、うつ病、過敏性腸症候群、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺、てんかん、発作、免疫抑制、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振もしくはその他の摂食障害、薬物嗜癖、薬物もしくはアルコール禁断症状、炎症性障害、受胎力問題が含まれる。これには、内容を引用により本明細書に取り入れるWO95/33750の7頁および8頁における開示で言及されているようなその他の多数の障害が含まれる。

本発明の化合物は、これらの異常を治療するために、哺乳動物体内の試薬作用

部位に活性試薬を接触させる方法で投与することができる。これらの化合物は、個々の治療薬としてまたは治療薬の併用としてのどちらでも製剤と組み合わせた

使用に利用できるならば従来のいずれの方法によっても投与することができる。これらの化合物は単独でも投与できるが、一般には選択した投与経路および標準的薬学的慣行に基づいて選んだ薬剤学的担体とともに投与される。

投与量は、その使用法ならびに個々の薬剤の薬力学的特性、その投与方式および投与経路、受容者の年齢、体重および健康、症状の性質および程度、併用療法の種類、治療回数、所望の効果などの既知の要因によって異なる。前記疾患または症状の治療に使用する目的で、本発明の化合物を一日当り活性成分0.002~200mg/kg体重の用量で経口投与することもできる。所望の薬理学的効果を得るには、通常、一日に1回~4回の分割量においてまたは徐放性製剤において、0.01~10mg/kg体重が有効である。

投与に好適な製剤(組成物)は、単位当り約1mg~約100mgの活性成分を含有する。通常、これらの医薬組成物には、組成物の総質量に対し質量で約0.5%~95%の活性成分が存在する。

活性成分は、カプセル剤、錠剤および散剤などの固形製剤で、またはエリキシル剤、シロップ剤および/または懸濁剤などの液剤で経口投与できる。本発明の化合物は、滅菌液剤で非経口投与することもできる。

活性成分と、これらに限定されるわけではないがラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはセルロース誘導体などの好適な担体とを含むために、ゼラチンカプセルを使用することもできる。圧縮錠剤を作るために同様の希釈剤を使用することもできる。錠剤およびカプセル剤はいずれも持続性医薬品として製造することができ、一定期間にわたって薬剤を連続的に放出することが可能となる。圧縮錠剤を糖衣またはフィルムコーティングして、不快な味を遮断したり、活性成分を空気から保護したり、または胃腸管において錠剤を選択的に崩壊することが可能となる。

患者が受け入れやすくするために、経口投与用液剤に着色料や着香料を含有させることもできる。

一般に水、薬剤学的に許容可能な油、生理的食塩水、デキストロース(グルコース)水溶液ならびに関連の糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチ

レングリコールなどのグリコール類は、非経口投与溶液に好適な担体である。非経口投与溶液は、活性成分の水溶性塩、好適な安定剤、および必要に応じて緩衝物質を含有していると好ましい。重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸などの抗酸化剤は、単独でもまたは組み合わせても、好適な安定剤である。クエン酸およびその塩、ならびにEDTAも使用される。さらに、非経口投与溶液に、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン、およびクロロブタノールなどの保存剤を含有させることもできる。

好適な医薬品担体については、当分野では標準的な参照文献であるレミントン医薬品科学、A. O s o l に記載がある。

本発明の化合物の投与に有用な医薬品の剤形は、以下のように説明できる。

#### カプセル剤

多数の単位カプセル剤は、標準的なツーピース硬ゼラチンカプセルに各々粉末活性成分100mg、ラクトース150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを充填して調製される。

#### 軟ゼラチンカプセル剤

大豆油、綿実油またはオリーブ油などの消化性油と活性成分の混合物を調製し、容積式ポンプでゼラチン中に注入して、活性成分100mgを含有する軟ゼラチンカプセル剤を形成した。このカプセル剤を洗浄し、乾燥した。

#### 錠剤

多数の錠剤が従来の方法で調製され、用量単位は活性成分100mg、コロイド二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微晶質セルロース275mg、デンプン11mgおよびラクトース98.8mgであった。適切なコーティングを施して嗜好性または遅吸収性を高めることもできる。

本発明の化合物は、神経機能、神経機能異常および神経疾患、ならびに免疫疾

患または心血管疾患の生化学的研究における試薬または標準薬として使用することもできる。

本発明は好適な実施態様の観点から記載し例示したものであるが、別の実施態様も当業者には明らかとなろう。したがって、本発明は、記載し例示した具体的

な実施態様に限定されずに、付属の請求の範囲により十分な範囲が説明されるところの本発明の真意から逸脱することなく改変または変化を施すことが可能である。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inventor:   
 PCT/US 98/13840

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 6 C07D239/42 C07D251/22 C07D473/40 C07D401/04 C07D487/04  
 A61K31/505 //(C07D487/04, 249:00, 239:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 10506 A (DU PONT) 20 Apr 11 1995 cited in the application see claims; tables 1-16	1-4, 6-13
A	WO 95 09847 A (CIBA-GEIGY) 13 Apr 11 1995 see the whole document — — — — — — / —	2, 6-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may form double as priority document(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 1998

Date of mailing of the international search report

30/10/1998

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.O. Box 2911 Patenthaus 2  
 8180 München 85  
 Tel: (+49-89) 344-0000, Fax: (+49-89) 344-3010

Authorized officer

François, J

Form PCT/ISA/210 (current edn) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.  
 PCT/US 98/13840

C/Contrast: DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 15, 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 131665s, KRISHNA JOSHI ET AL.: "SYNTHESIS OF SOME NEW FLUORINE CONTAINING 1H-PYRAZOLO(3,4-B)PYRIDINES" page 742; column 2; XP002081111 see abstract & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 64, no. 6, 1987, pages 372-373, INDIA	1,2,6-13
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 17, 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 137763d, S. ROBEV: "SYNTHESIS OF 2,6,9-TRISUBSTITUTED 7H-PURIN-8-ONES." page 510; column 2; XP002081112 see abstract & DOKL. BULG. AKAD. NAUK, vol. 31, no. 9, 1978, pages 1131-1134, BULG.	2,6-9
P,A	WO 97 35539 A (DU PONT) 2 October 1997 see page 126 - page 150	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of previous sheet) July 1992



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ...ational application No.

PCT/US 98/ 13840

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Remark: Although claims 10-13  
are directed to a method of treatment of the human/animal  
body, the search has been carried out and based on the alleged  
effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all  
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)